

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS
Sección de Químicas



TESIS DOCTORAL

**Preparación y estudio como inhibidores de
monoaminoxidasa de derivados hidracínicos de indoles n-
sustituidos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Rosalía Hernández Sánchez

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION DE QUIMICAS

T1

547

HER



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322340011

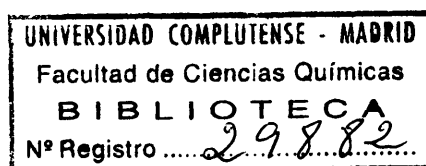
**PREPARACION Y ESTUDIO COMO INHIBIDORES DE
MONOAMINOOXIDASA DE DERIVADOS HIDRACINI-
COS DE INDOLES N-SUSTITUIDOS.**

Rosalía Hernández Sánchez

TESIS

*Presentada para optar al grado de Doctor en Ciencias,
Sección de Químicas, por*

ROSALIA HERNANDEZ SANCHEZ



SECCION DE ENZIMOQUIMICA * INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA GENERAL
CENTRO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA. - MADRID

Este trabajo ha sido realizado en la Sección de Enzimoquímica, Departamento de Productos Naturales, del Instituto de Química Orgánica (Centro Nacional de Química Orgánica) del -- Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la -- Cierva" del C.S.I.C., bajo la supervisión del Profesor Dr. D. Manuel Lora-Tamayo, director del Centro, y la dirección de los Doctores, D. Eldiberto Fernández Alvarez, Jefe del Departamento, y D. Antonio Alemany Soto. A ellos nuestro más sincero agradecimiento.

Asimismo, agradecemos al Ministerio de Educación y Ciencia la ayuda económica prestada a través de la concesión de una de sus Becas de Iniciación a la Investigación, durante el periodo 1969-1971; al Dr. D. Joaquín del Río, Jefe de la Sección de Farmacología Experimental del Instituto, los estudios "in vivo" que viene realizando con los productos preparados por nosotros, y la información que nos ha facilitado sobre resultados; a todos mis compañeros de la Sección su ayuda en la resolución de diversos problemas, y al personal del Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto, que dirige el Pr. Dr. J. Calderón, su colaboración en la realización de los análisis y espectros.

Madrid, julio de 1.972

INDICE

	Pag.
INTRODUCCION.....	1

PARTE I

Aminas biógenas. Formación, metabolismo e importancia fisiológica.....	2
Aminooxidasas. Clasificación, mecanismo de acción y efectos fisiológicos de su inhibición.....	9
Tipos de inhibidores de monoaminoxidasa. Derivados de hidracina.....	14
Propiedades psicofarmacológicas de los compuestos indólicos.....	19
Antecedentes sobre derivados hidracínicos de indoles como inhibidores de monoaminoxidasa. Derivados hidracínicos N-sustituidos.....	24
Plan de trabajo.....	29

PARTE II

SINTESIS DE 1-[3-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-

ALQUILHIDRACINAS

Discusión de métodos de síntesis y resultados....	30
Criterios de pureza.....	41
Métodos generales, cromatografías, espectros IR y RMN, y origen comercial de los productos.....	47
Parte experimental.....	49

SINTESIS DE 1-[2-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

Discusión de métodos de síntesis y resultados....	68
---	----

Parte experimental.....	76
-------------------------	----

SINTESIS DE 1-[3-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

Discusión de métodos de síntesis y resultados....	91
---	----

Parte experimental.....	99
-------------------------	----

SINTESIS DE 1-[2-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

Discusión de métodos de síntesis y resultados....	116
---	-----

Parte experimental.....	124
-------------------------	-----

DISCUSION DE LOS ESPECTROS IR Y RMN

Discusión de los espectros IR.....	139
------------------------------------	-----

Discusión de los espectros RMN.....	143
-------------------------------------	-----

PARTE IIIINHIBICION DE MONOAMINOOXIDASAS POR1-[2 ó 3-(N-ALQUILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUIL-HIDRACINAS

METODOS PARA LA DETERMINACION DE MONOAMINOOXIDASAS..	158
--	-----

1.-Métodos colorimétricos y de difusión para la determinación de agua oxigenada y amoniaco....	159
--	-----

2.-Métodos colorimétricos y espectrofotométricos para la determinación de aldehidos.....	159
--	-----

3.-Método manométrico.....	161
----------------------------	-----

4.-Métodos espectrofotométricos.....	162
--------------------------------------	-----

PARTE EXPERIMENTAL

1.-Preparación de la enzima.....	163
----------------------------------	-----

Pág.

2.- Determinación menométrica de MAO y ensayo de inhibidores.....	163
Ensayo de inhibidores de MAO	167
Tabla de resultados de los ensayos de los produc- tos como inhibidores de MAO.	168
COMENTARIO DE LOS RESULTADOS Y RELACIONES ESTRU <u>C</u> TURA-ACTIVIDAD.....	176

PARTE IV.

TABLAS DE DATOS DE ESPECTROSCOPIA RMN	183
---	-----

CONCLUSIONES	237
--------------------	-----

BIBLIOGRAFIA	244
--------------------	-----

=====

INTRODUCCION

El objeto de este trabajo ha sido la preparación de diversos derivados de hidracidas indólicas sustituidas en el nitrógeno del indol, y su estudio y valoración in vitro como inhibidores de monoaminoxidasa (MAO), por el gran interés que tienen los inhibidores de estas enzimas como agentes químico-terapéuticos en el tratamiento de la depresión.

La mayor parte de las actuales teorías acerca de las enfermedades mentales, se centran en la bioquímica de una serie de aminas, descubiertas en el sistema nervioso central, y cuya abundancia en el hipotálamo- una región asociada con las emociones y la expresión de éstas- atrajo primero y acaparó después la atención de los investigadores en este campo.

Vamos a comentar, pues, primeramente el papel de las aminas biógenas en la regulación del tono psíquico de los individuos, así como la misión e importancia fisiológica de las monoaminoxidasas. Resumiremos también las características más importantes de los inhibidores de estas enzimas en lo que se refiere a su historia y estructuras químicas más interesantes, así como los supuestos mecanismos de acción, para terminar con un breve estudio sobre la aplicación de los derivados del indol como psicofármacos e inhibidores de MAO.

Este plan de trabajo es consecuencia y continuación de los programas en desarrollo en la Sección de Enzimoquímica del Instituto de Química Orgánica General, acerca de la preparación de nuevos derivados hidracínicos de indoles y su estudio como inhibidores de la formación y metabolismo de aminas biógenas.

PARTE I

AMINAS BIOGENAS.FORMACION.METABOLISMO E IMPORTANCIA FISIOLOGICA.

En la actualidad las aminas biógenas (1). ocupan un lugar clave en la bioquímica del cerebro y sus funciones, y gran parte de la investigación está enfocada hacia la búsqueda y estudio de sustancias que interfieran con su biosíntesis, acumulación y metabolismo.

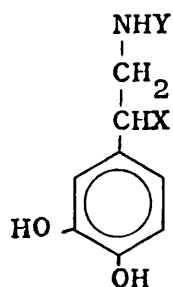
Estas aminas agrupan tres tipos de sustancias (2)

a) Catecolaminas (dopamina, norepinefrina, epinefrina, etc.) (3)

b) Serotonina y en general 3-indoletilaminas.

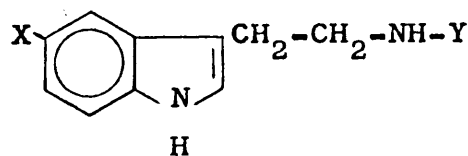
c) Histamina y análogos.

En realidad, estos tres grupos tienen bastante en común, tanto en lo que se refiere a su biosíntesis y metabolismo, como a su modo de acción.



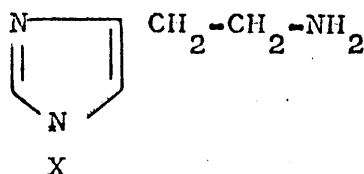
Catecolaminas

- a) X=H Y=H Dopamina
- b) X=OH Y=H Norepinefrina
- c) X=OH Y=CH₃ Epinefrina



3-indoletilaminas

- a) X=H Y=H Triptamina
- b) X=OH Y=H Serotonina
- c) X=CH₃O- Y=CH₃-CO- Melatonina



- a) X=H Histamina
- b) X=CH₃- N-metilhistamina

Por medio de la técnica histoquímica fluorescente, recientemente desarrollada (4-6), aplicada a los estudios de la distribución regional de las aminas biógenas en el cerebro, se sabe que dichas monoaminas se almacenan en los elementos neuronales y no en los nervios perivasculares.(7)(8).

Aunque el papel de estas monoaminas biógenas en el sistema nervioso central no es bien conocido, se ha sugerido que la norepinefrina, dopamina y serotonina tienen una función directa como sustancias trasmisoras en el sistema nervioso central (9), aunque ninguna de ellas ha sido identificada con certeza como un neurotransmisor químico. Son necesarios más trabajos para el conocimiento del mecanismo por el cual éstos, y otros compuestos bioquímicamente relacionados, afectan a las funciones neuronales.(10)(11).

En general, las aminas biógenas deben sus propiedades biológicas características, a la presencia de un nitrógeno básico, y su inactivación es consecuencia de la eliminación del grupo amino, catalizada por las aminooxidasas. Como resultado de esta desaminación oxidativa, tiene lugar la formación de aldehidos, que posteriormente suelen ser oxidados a ácidos.

La biosíntesis de los tres grupos de aminas tiene lugar en todo caso, a partir de los correspondientes L-aminoácidos aromáticos estructuralmente relacionados: Catecolaminas, a partir de L-fenilalanina; 3-indoletilaminas, a partir de L-triptofano, e histamina y análogos a partir de L-histidina. Las enzimas que intervienen en todos estos procesos son funda-

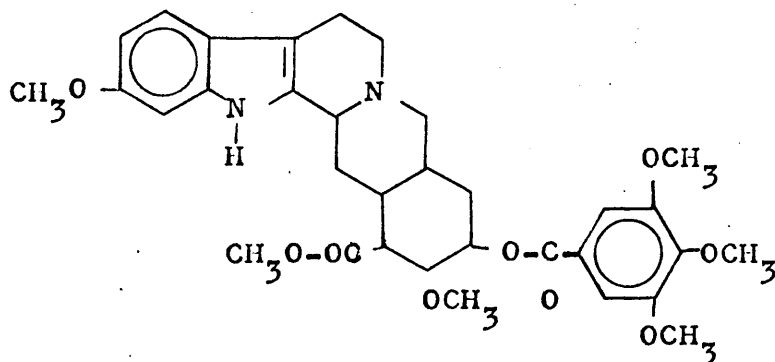
mentalmente de tres tipos: Aminoácidosdescarboxilasas, hidroxilasas y aminooxidasas.

Asimismo su metabolismo transcurre principalmente a través de dos vías: O-metilación (catecolaminas y serotonina) y desaminación oxidativa, catalizada por aminooxidasas y común a todas ellas.

Las reacciones implicadas se muestran en los esquemas de las páginas 5 y 6.

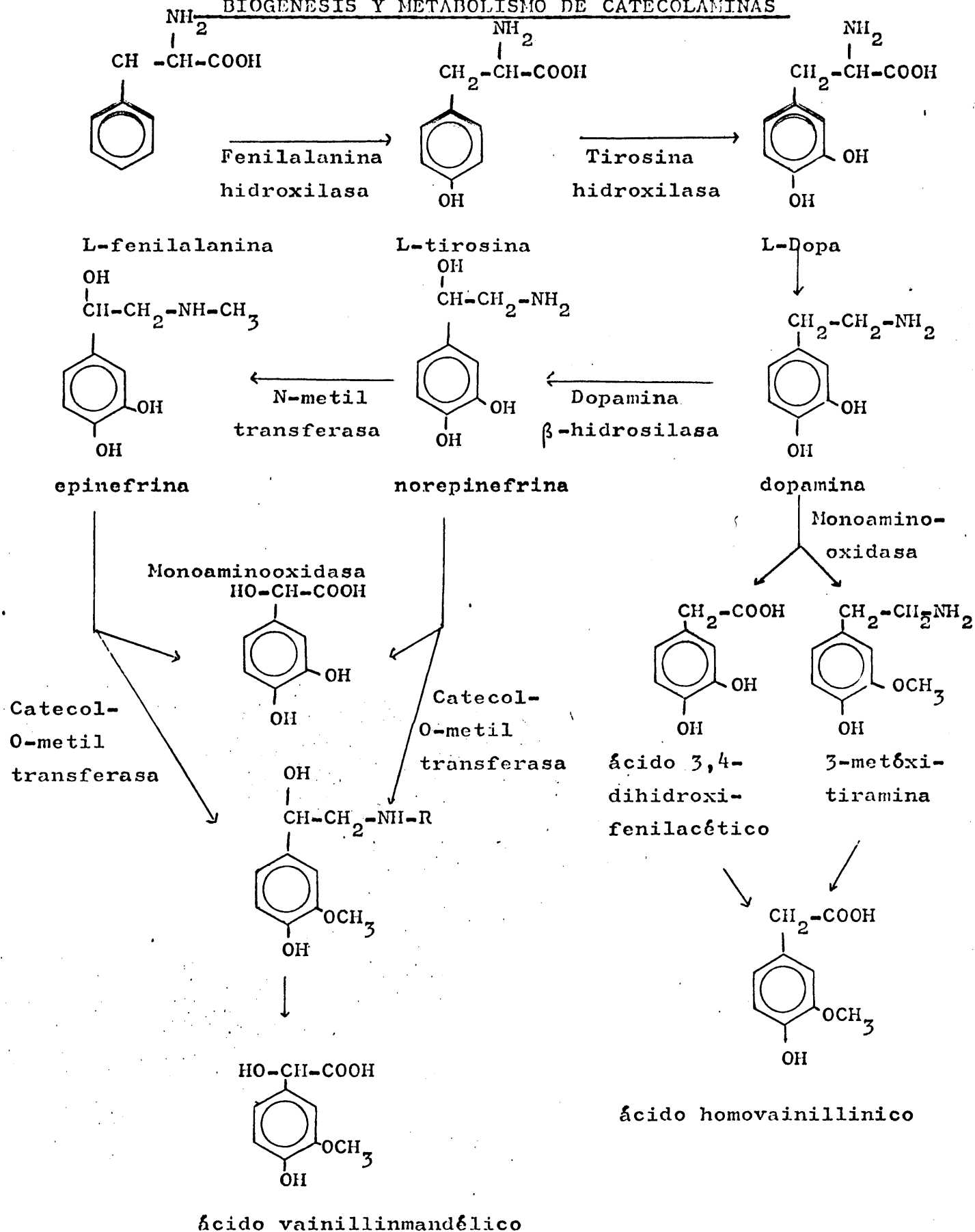
Diversos aspectos psicológicos y farmacológicos de la extensa bibliografía sobre el metabolismo de las amins biógenas han sido recientemente discutidos en una publicación muy competente de Bloom y Giarman (10). En años recientes, una contribución importante para el esclarecimiento de las posibles relaciones entre monoaminas biógenas y el estado afectivo del hombre, ha surgido como consecuencia de los estudios del cambio en el metabolismo de monoaminas en el cerebro realizados por drogas psicotrópicas clínicamente activas. (12)

El importante descubrimiento en 1956 de que la reserpina, un alcaloide de la Rauwolfia, disminuye las monoaminas en el cerebro, fué comprobado por Holzbauer y Vogt (13) para la norepinefrina, por Pletscher, Shore y Brodie (14) para la serotonina, y poco después, por Carlsson y col. (15) para la dopamina

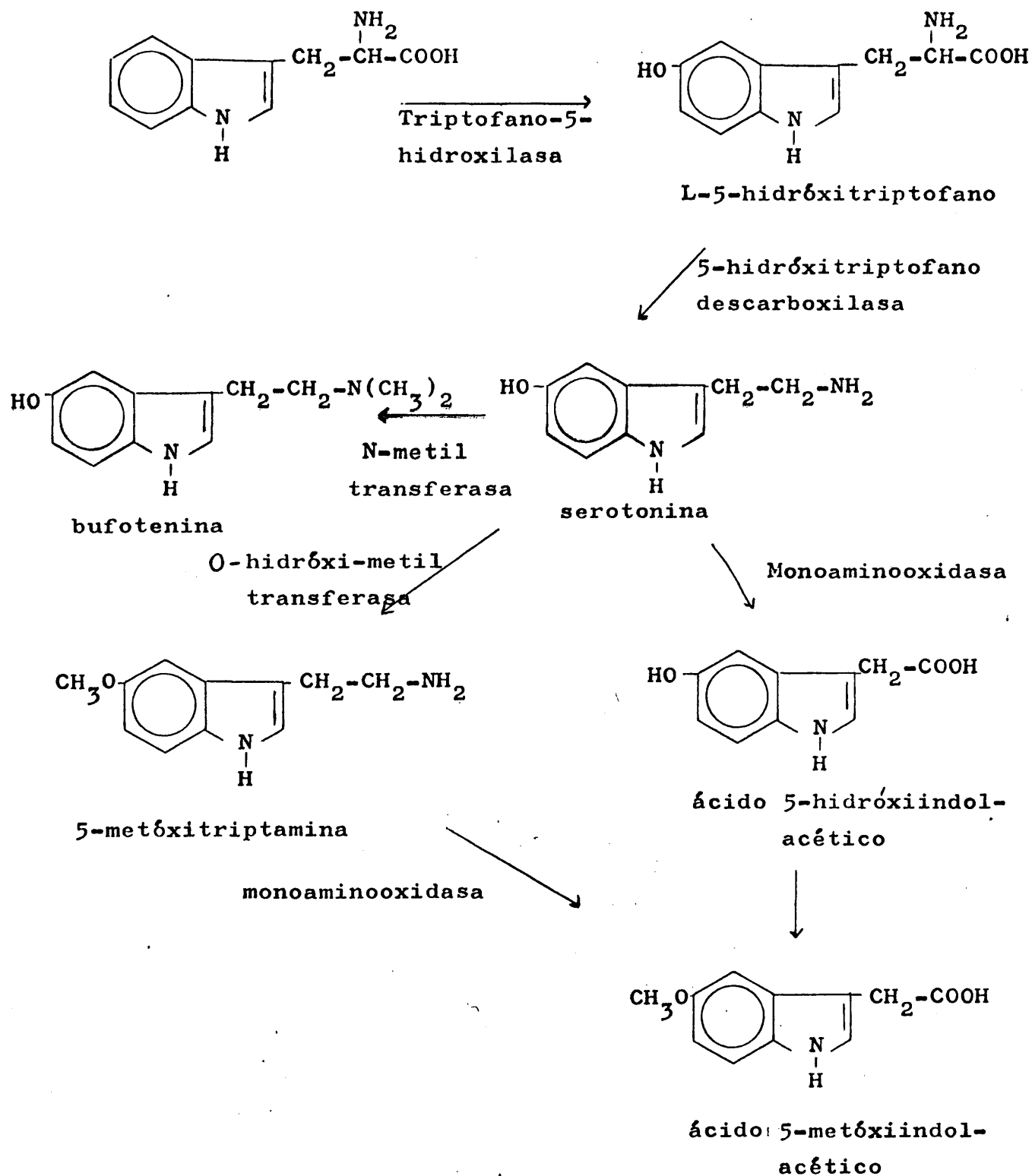


Reserpina

BIÓGENESIS Y METABOLISMO DE CATECOLAMINAS



BJOGENESIS Y METABOLISMO DE SEROTONINA



El descubrimiento de la Rauwolfia y el aislamiento de la reserpina, su alcaloide más activo, fué una revolución en el campo terapéutico y psiquiátrico, al demostrarse que los desórdenes neuropsiquiátricos eran sensibles al tratamiento de esta droga. La reserpina se administró primeramente por su acción psicoterapéutica y sedante a los pacientes con psicosis crónicas ó conducta agresiva.

La liberación de las monoaminas por la reserpina no está limitada al tejido cerebral, sino que se extiende a todos los lugares de almacenamiento en el organismo. Los efectos de la reserpina se han estudiado extensamente en sistemas in vitro e in vivo (13-17). Por un mecanismo aún no aclarado, la reserpina parece interferir con la unión intraneuronal de las catecolaminas y de la serotonina, permitiéndoles difundirse libremente a través del citoplasma hasta la MAO mitocondrial (16), resultando por ello una inactivación de estas aminas por desaminación oxidativa. El actual punto de vista del mecanismo de acción de la reserpina, es que disminuye la capacidad de acumulación de los tejidos para las catecolaminas y serotonina, pero no su síntesis. Recientemente Pirch, Reech y Moore (18) han descubierto que, en las ratas, la restitución de la serotonina es más rápida que la de la norepinefrina.

La reserpina produce sedación en los animales, hasta un estado que algunos investigadores consideran comparable al de depresión en el hombre (19). Este hecho está asociado con el descenso en el cerebro de los niveles de norepinefrina, dopamina y serotonina (20)(21). Recientemente, Shore (22) ha propuesto una nueva teoría acerca de la liberación inducida por reserpina de monoaminas almacenadas en los tejidos. De acuerdo con dicha teoría, la reserpina compite con la norepinefrina en el mecanismo de captación de las aminas por los órganos de almacenamiento. Bajo la acción de los inhibidores de MAO, la norepinefrina endógena, que ya no se metaboliza por la MAO,

desplaza a la reserpina del mecanismo de transporte, y este proceso disminuye la reducción del nivel de monoaminas.

Por lo que se refiere al cerebro, las catecolaminas y serotonina se localizan principalmente en el tálamo e hipotálamo y cerebro medio, es decir en las áreas que se consideran asociadas a las sensaciones, emotividad y aparato psicomotor.

Durante los dos últimos años, ha sido posible estudiar in vivo los efectos fisiológicos que acompañan a las variaciones de sus concentraciones normales en los tejidos y especialmente en el cerebro. Se ha comprobado que al inhibir in vivo su formación, aparecen síntomas de psicod depresión, mientras - que el bloqueo de su metabolismo va acompañado de estímulo - psíquico.

AMINOOXIDASAS. CLASIFICACION, MECANISMO DE ACCION Y EFECTOS
FISIOLOGICOS DE SU INHIBICION.

En 1940, Zeller (23)(24) fué el primero en clasificar las aminooxidasas en dos grupos, las monoaminooxidasas (MAO) y las diaminooxidasas (DAO), basando esta clasificación en suponer especificidad de sustrato para estas enzimas.

Las primeras dudas acerca del significado de este tipo de clasificación, surgieron cuando se vió claramente que -diaminas alifáticas de cadena larga eran sustratos de MAO y no de DAO (25)(26). Más tarde, en 1947, Steensholt (27) comunicó el descubrimiento de una monoaminooxidasa de hígado de conejo que, aparentemente, no solo oxidaba mescalina (una monoamina típica), sino también histamina y cadaverina; más aún, era -inhibida por inhibidores típicos de DAO.

En 1953, Hirsch (28) encontró en la carne de vaca y en el plasma de oveja, una monoaminooxidasa que presentaba una gran afinidad por la espermina y espermidina, comprobándose -que esta enzima era inhibida por inhibidores típicos de DAO, tales como cianuro, semicarbazida e hidroxilamina.

Kolb (29) descubrió en 1956, otra monoaminooxidasa -que degradaba rápidamente a la histamina, aunque su efecto -sobre cadaverina era menor. En 1964, Buffoni y Blaschko (30) obtuvieron una monoaminooxidasa en forma cristalina del plasma de cerdo, y encontraron que su mejor sustrato era bencilamina, sirviendo también mescalina e histamina. La enzima era inhibida por reactivos del grupo carbonilo, como hidroxilamina y semicarbazida.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, Blaschko y sus colaboradores publicaron en 1959 otro esquema de clasificación de aminooxidasas, tomando como base principalmente, las diferencias en los tipos de inhibidores específicos en lugar de sustratos específicos. Se distinguieron, pues, dos grupos:

uno resistente a reactivos carbonílicos, y otro inhibido por ellos.

GRUPO I

Aminooxidasas resistentes a reactivos carbonílicos

- 1) Monoaminooxidasa clásica: una enzima intracelular, principalmente mitocondrial e insoluble, que está presente en -- muchos tejidos de animales vertebrados e invertebrados (26) (31).

Las aminooxidasas de este grupo actúan sobre aminas primarias, secundarias y terciarias, y sobre diaminas alifáticas de larga cadena.

- 2) Histaminasa, en el hígado de ratón (32).

GRUPO II

Aminooxidasas inhibidas por reactivos carbonílicos

- 1) Histaminasa clásica, DAO (33)(34), es principalmente una - enzima intracelular, probablemente mitocondrial y soluble (35).
- 2) Enzimas del plasma, enzimas extracelulares (28) (36-39).
- 3) Aminooxidasas de hígado de conejo, mescalina oxidasa (27) (29)(40-42).
- 4) Aminooxidasas en plantas, aminooxidasa en la semilla del guisante (43).
- 5) Aminooxidasa bacterial, poliaminooxidasa (44).

Las aminooxidasas que pertenecen al Grupo II oxidan a las aminas primarias, pero no actúan sobre aminas secundarias.

Una clasificación similar de aminooxidasas basada también en las diferencias frente a inhibidores específicos, fue propuesta por Zeller y col. en 1959 (45)(46). Según Zeller, las

enzimas que atacan compuestos alifáticos con grupos amino terminales, pueden separarse por medio de semicarbazida en dos grupos:

GRUPO I

Monoaminooxidasas resistentes a la semicarbazida y con un solo tipo de receptor en su centro activo.

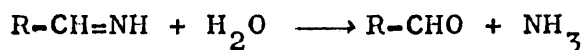
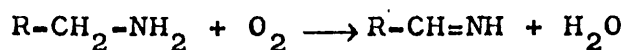
GRUPO II

Diaminooxidasas sensibles a la semicarbazida y con dos tipos de receptores en su centro activo.

El Grupo I, aminooxidasas resistentes a semicarbazida, incluye la MAO clásica (26)(31).

Según Zeller (46), ambos grupos de aminooxidasas forman la familia completa de enzimas homólogas. Estas enzimas tienen algunos sustratos en común (47), como por ejemplo histamina, 1,4-metilhistamina, 1,5-metilhistamina, tiramina y mescalina (48)(49), y las enzimas de ambos grupos son inhibidas por aril- y alquil hidracinas monosustituidas (45)(46). Zeller y sus colaboradores (50) consideran a la hidracina y sus derivados como pseudoaminas.

El grupo de monoaminooxidasas comprende enzimas que catalizan la oxidación de una amina primaria ó secundaria al correspondiente aldehído, probablemente a través de una reacción de deshidrogenación, con formación de un imino compuesto y posterior hidrólisis de éste último, al aldehído, liberando amoníaco y peróxido de hidrógeno (51).



El mecanismo de la transferencia electrónica de la amina al oxígeno molecular, no es bien conocido. Se sabe sin embargo, que el oxígeno no puede reemplazarse por otro aceptor de hidrógeno (49).

La genética y estructura básica de las diversas MAO no se conoce. Youdim y Sourkes (52) han sugerido que en mitocondrios de hígado de rata, existen dos tipos distintos de MAO, uno que depende de una coenzima que contiene riboflavina, y otra que contiene un metal como cofactor, pero que no parece ser cobre.

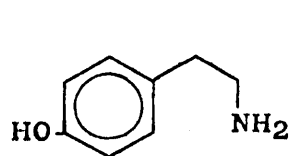
Erwin y Hellerman (53) purificaron una monoaminooxidasa mitocondrial de riñón de vacuno, y mediante espectro fluorescente, indicaron que ésta MAO es una flavoenzima. La preparación enzimática contiene aproximadamente 1 mol de flavina por 100,000 gramos de proteína, pero el grupo prostético flavínico no pudo ser caracterizado, debido a la fuerte asociación de éste grupo a la proteína.

Swoboda (54) demostró que es posible separar flavin-adenin-dinucleotido (FAD) de glucosa oxidasa con inactivación irreversible de la enzima, por adición a la solución enzimática de sulfato ácido de amonio, y que ésta técnica es satisfactoria también, para monoaminooxidasa.

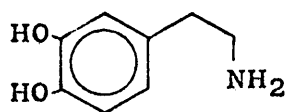
Tipton (55) consiguió separar FAD, de una preparación purificada de monoaminooxidasa mitocondrial de cerebro de cerdo, y reactivar posteriormente una preparación de apoenzima desactivada, por adición de FAD. Este hecho es una prueba definitiva de que éste cofactor es responsable de la actividad de esta monoaminooxidasa.

Para la monoaminooxidasa clásica, los sustratos óptimos son monoaminas alifáticas primarias lineales, así como - aril-etil-aminas, especialmente del tipo fenil-etil-amina, y en todo caso no ramificadas en posición α . Los sustratos de más interés se formulan en la Tabla I.

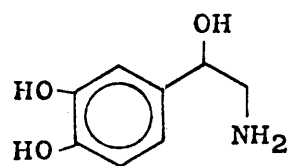
TABLA I



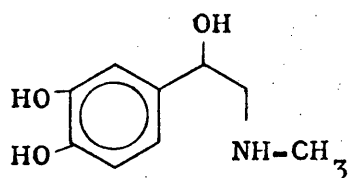
Tiramina



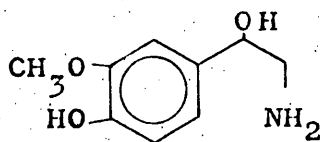
Dopamina



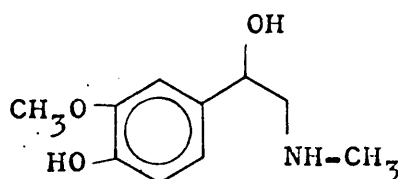
Norepinefrina



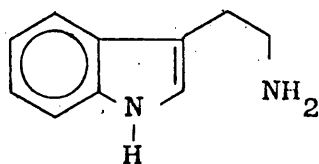
Epinefrina



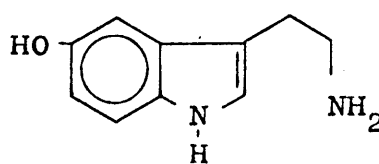
Normetanefrina



Metanefrina



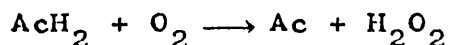
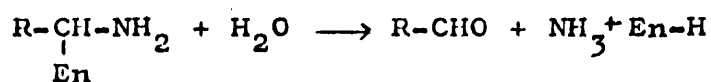
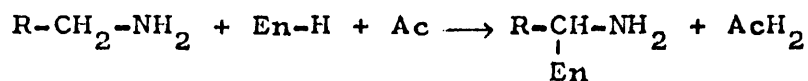
Triptamina



Serotonina

El mecanismo de acción no está aclarado. Sin embargo, varios hechos apuntan hacia un proceso iniciado por la elimi-

nación de un α -hidrógeno del sustrato (56), a la que seguiría la formación de un enlace covalente entre éste y la enzima. El esquema siguiente nos dá una interpretación completa del mecanismo. En él, En representa la enzima y Ac un aceptor:



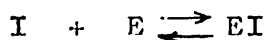
El aldehído formado es oxidado, por mediación de una aldehído deshidrogenasa, al correspondiente ácido.

Los inhibidores de la enzima actuarían mediante un mecanismo que se iniciaría de forma idéntica. Sin embargo, la unión de la enzima y el inhibidor, que actúa como sustrato--fraudulento, tiene lugar ahora, mediante un enlace covalente estable, y la enzima es incapaz de liberarse del inhibidor, quedando, por tanto, bloqueada. Como consecuencia de este bloqueo se evita la destrucción de las aminas biógenas y se consigue un incremento sobre su nivel normal. De esta forma, todas las funciones controladas por ellas se exaltan y potencian, produciéndose efectos que comprenden estímulo del sistema nervioso central, aumento de la actividad motora y de la presión arterial, aceleración del ritmo cardíaco, excitación, midriasis, etc.

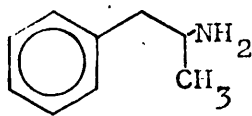
TIPOS DE INHIBIDORES DE MONOAMINOOXIDASA. DERIVADOS DE HIDRACINA

Los inhibidores de MAO se agrupan en dos tipos: reversibles e irreversibles.

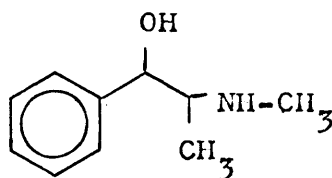
Los inhibidores reversibles se unen a la enzima a través de enlaces débiles formando complejos que se disocian con facilidad según el esquema (57):



El grado de inhibición se calcula según la ley de acción de masas aplicada al equilibrio anterior. Este tipo de inhibidores, debido a la facilidad de disociación del complejo por dilución, es difícil que alcancen concentraciones lo suficientemente altas in vivo para dar una inhibición eficaz y carecen, por eso, de valor terapéutico. Los de más interés, dentro de los inhibidores reversibles, son anfetamina y efedrina:

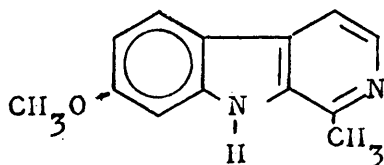


Anfetamina

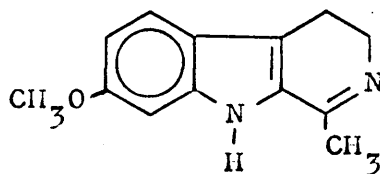


Efedrina

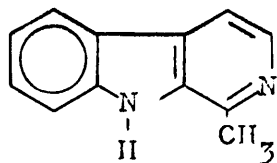
Otros inhibidores reversibles son ciertos alcaloides derivados de beta-carbolinas. En un trabajo muy reciente, J. A. -- Fuentes y V. G. Longo (58) han estudiado los efectos centrales de siete compuestos relacionados con beta-carbolinas en ratas y conejos, mediante la implantación de electrodos en diversas áreas corticales y subcorticales. Las estructuras de los productos estudiados son las siguientes:



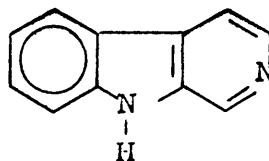
Harmina



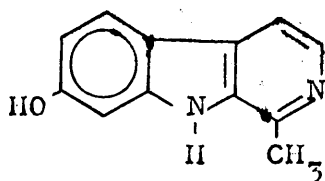
Harmalina



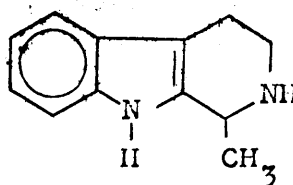
Harmano



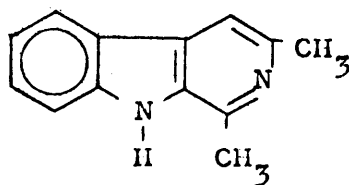
Nor-harmano



Harmol



Tetrahydroharmano



3-metilharmano

Encontraron que, con excepción de harmina y harmalina, los otros cinco derivados producen un síndrome depresivo que puede extenderse a parálisis total en la rata. En conejo, el L-DOPA antagoniza el temblor y los otros síntomas tóxicos causados por harmina y harmalina.

A pesar de que estos compuestos son inhibidores de MAO, el hecho de que produzcan un síndrome depresivo, es debido a que su acción sobre el sistema nervioso central es compleja, y no se puede explicar simplemente por la inhibición de MAO.

Beng y col. (59) han estudiado también derivados de --beta-carbolinas. Según Millé y sus colaboradores (60), su poder de inhibición se debe probablemente a la formación de complejos de transferencia de carga entre el componente flavínico de

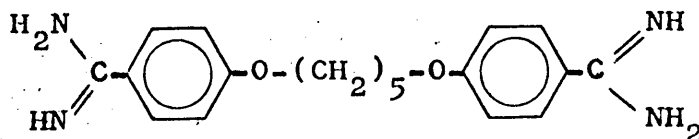
la enzima y el derivado indólico. McIssac y Estevez (61) comprobaron que al reemplazar el N-2 de las beta-carbolinas por CH, se anula completamente la actividad inhibidora de MAO.

Los inhibidores irreversibles tienen marcado interés, ya que se unen a la enzima mediante enlaces estables y el complejo EI no se disocia. Solo se requieren cantidades estequiométricas de inhibidor para una inhibición enzimática total, por lo que son óptimos para actuar in vivo.

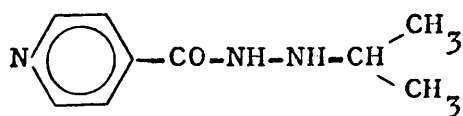
El grupo de inhibidores irreversibles que ofrece mayor interés es el de los hidracín-derivados, descubiertos por Zeller en 1952 (45)(62)(63). Comprenden hidracidas, hidracinas, semicarbazidas, tiosemicarbazidas e hidracidas del ácido sulfónico.

Su propiedad característica se puso de manifiesto por primera vez en la isopropilhidracida del ácido isonicotínico (Iproniazida), al observarse que su administración producía una estimulación psíquica en el paciente, encontrándose que era inhibidor de MAO in vitro e in vivo.

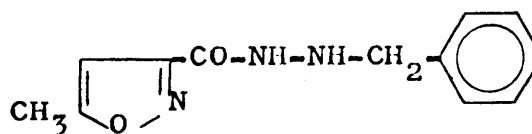
Desde entonces se han estudiado infinidad de derivados hidracínicos con la idea de descubrir nuevos estimulantes de acción prolongada y menos tóxicos que la Iproniazida (64-68). Algunos de gran interés son:



Pentamidina



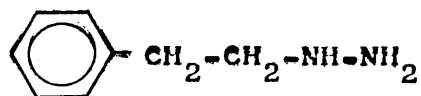
Iproniazida



Isocarboxazida

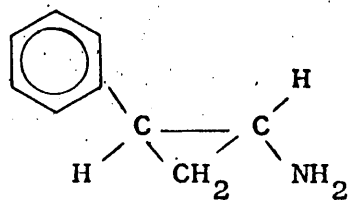


Bencilhidracina

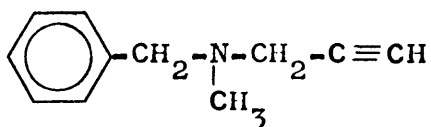


Fenetilhidracina

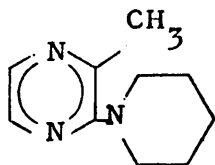
Otros tres grupos inhibidores de MAO (69-71) son las arilciclopropilaminas (la más importante es la trans-2-fenil ciclopropilamina), las propargilaminas (siendo la más típica la N-bencil-N-metilpropargilamina ó pargilina) y algunos derivados de pirazina como la 2-metil-3-piperidino pirazina.



2-fenilciclopropilamina



Pargilina



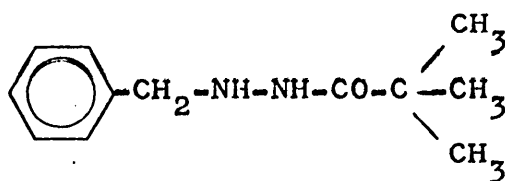
2-metil-3-piperidino pirazina

Los derivados de ciclopropilamina y las propargilaminas son inhibidores irreversibles in vitro e in vivo, y los de la pirazina lo son solo in vivo.

Al parecer, las hidracidas son hidrolizadas en el organismo a las correspondientes hidracinas libres, que son las que realmente actúan. El radical, acilo, sin embargo, tiene una importancia decisiva; no solamente porque su inclusión amor-

· tigua la toxicidad elevada de las hidracinas libres, sino también porque puede dirigir el transporte de la molécula hacia órganos determinados. Es fácilmente comprensible la importancia de este hecho, ya que en la mayoría de los casos es deseable, si no necesario, inhibir únicamente la enzima de un órgano determinado para evitar efectos secundarios molestos ó incluso peligrosos.

Por ejemplo, la bencilhidracina inhibe MAO de cerebro, hígado, corazón, etc. La introducción en ella de una radical - pivaloilo condujo al Tersavid:



que inhibe MAO cardiaca casi selectivamente. Por ello se utiliza en el tratamiento de la angina de pecho.

PROPIEDADES PSICOFARMACOLOGICAS DE LOS COMPUESTOS INDOLICOS

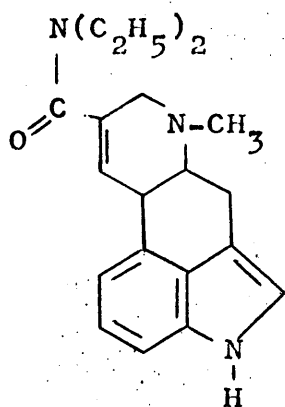
Uno de los grupos de drogas que ofrece mayor interés farmacológico y médico, es el de los alucinógenos y psicomiméticos (72), sustancias que poseen propiedades que afectan a la percepción y actividad intelectual y producen en sujetos normales una serie de fenómenos como alucinaciones (especialmente de tipo visual), pérdida del control de expresión de las emociones (crisis de hilaridad sin motivo), etc. En ocasiones se llega incluso a un verdadero desdoblamiento de la personalidad, análogo al observado en la esquizofrenia.

Casi todas estas sustancias son de origen vegetal, y eran ya empleadas en las ceremonias religiosas de civilizacio-

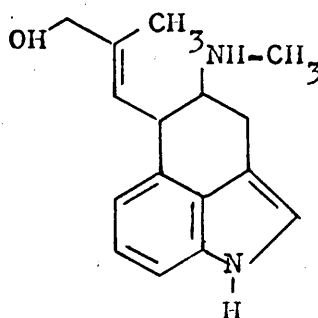
nos antiguas, como los aztecas. Una de las primeramente conocidas de origen semisintético, obtenida por Hofman en 1950, es la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25), de la que bastan dosis de 0,001 mg. para producir en el hombre síntomas que pueden ser considerados como una forma de la esquizofrenia.

Pero es a partir del año 1953 cuando empiezan a investigarse a fondo los alcaloides de numerosos hongos y semillas, y a establecerse su estructura química. Se llega así al descubrimiento de todos los alucinógenos que se conocen en la actualidad, como son, además de los derivados del citado ácido lisérgico (lisergamida, isolisergamida, etc.), psilocina y psilocibina, bufotenina, dimetiltriptamina, canoclavina, etc. Las estructuras de algunos de estos compuestos se han reunido en la Tabla II.

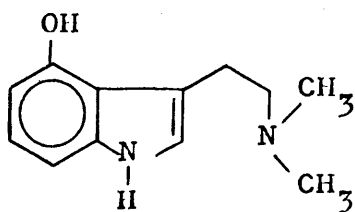
TABLA II



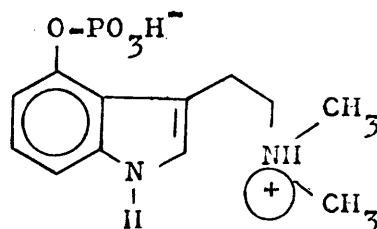
LSD-25



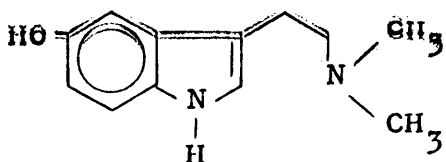
Canoclavina



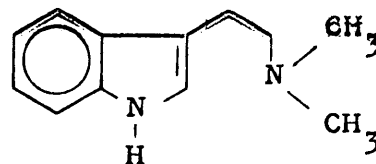
Psilocina



Psilocibina

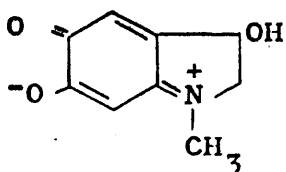


Bufotenina

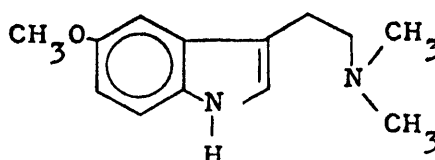


N,N-dimetiltriptamina

Varios derivados indólicos como el adenocromo y la 5-metóxi-N,N-dimetiltriptamina y otros hidróxi- ó alcóxi-triptaminas (73), han sido consideradas por algunos investigadores, como psicotóxicas endógenas responsables de algunos transtornos mentales:

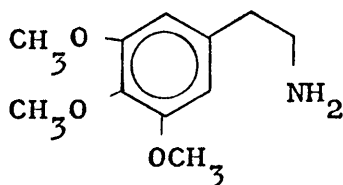


Adenocromo



5-metóxi-N,N-dimetiltriptamina

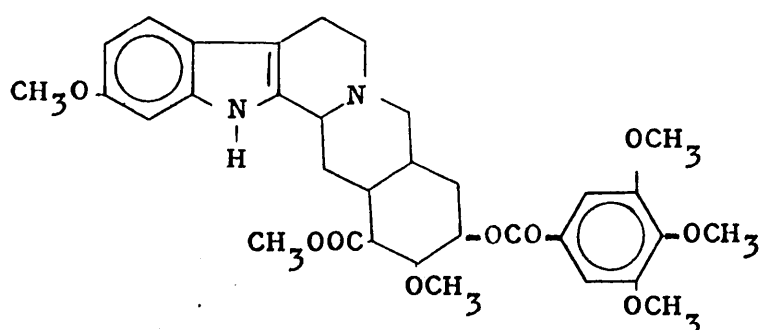
No vaya a pensarse por lo dicho hasta aquí, que todas las sustancias alucinógenas y psicomiméticas son necesariamente derivados indólicos. Por ejemplo, la mescalina



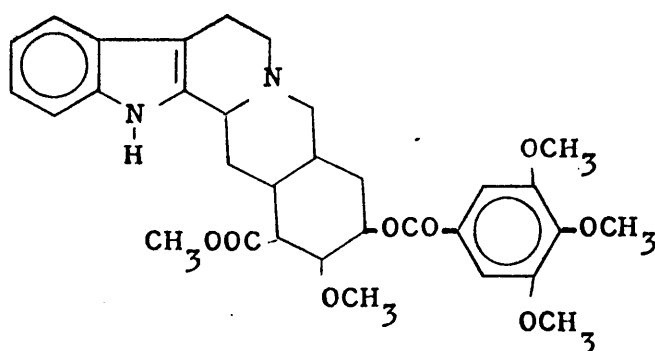
no lo es. Sin embargo, hay autores que admiten la posibilidad de que su acción psicomimética se debe a la formación in vivo de un derivado de indol por oxidación y ciclación.

De la observación de la Tabla II, estructuras deriva-

das todas ellas del núcleo indólico, parece desprenderse la posible importancia de esta agrupación en la bioquímica de las funciones psíquicas. Esto viene apoyado por el hecho de que ciertos alcaloides de Rauwolfia, que incluyen también el núcleo indólico, como por ejemplo la reserpina y deserpidina



Reserpina



Deserpidina

poseen también propiedades psicótropas, si bien de naturaleza

distinta a las anteriores, ya que son sedantes. La reserpina interfiere, en efecto, el mecanismo de acumulación de serotonina y catecolaminas, impidiéndolo (74), por lo que hace a las aminas asequibles a la acción destructiva de la monoaminoxidasa. Debido a ello, se produce un descenso en el nivel normal de dichas aminas, y de ahí su acción sedativa e hipotensora. Este mecanismo viene apoyado por el hecho de que la administración simultánea de reserpina y un inhibidor de MAO produce el efecto contrario, es decir, de excitación y estímulo.

El hecho de encontrar entre los derivados indólicos desde tranquilizantes a potentes alucinógenos, sugiere una facilidad particular para atravesar la barrera sangre-cerebro de este tipo de estructuras. Todos estos hechos demuestran el gran interés que tienen los derivados indólicos como agentes psicotrópicos.

PLAN DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Antecedentes sobre derivados hidracínicos de indoles como inhibidores de monoaminoxidasa. Derivados hidracínicos N-sustituidos.

Hace ya algunos años, el Profesor Lora-Tamayo, el Dr. D. Eldiberto Fernández Alvarez y su grupo de trabajo de la Sección de Enzimoquímica del Departamento de Química Orgánica del Centro Nacional de Química Orgánica (Madrid), iniciaron un estudio sobre la síntesis de derivados hidracínicos de indoles y sus actividades como inhibidores de MAO y de otras enzimas que intervienen en la biosíntesis y en el metabolismo de las aminas biógenas. Nuestro plan de trabajo es consecuencia y continuación de la labor empezada por estos investigadores, en la búsqueda de nuevos inhibidores de MAO como agentes psicofarmacológicos.

El camino seguido ha sido la asociación en una misma molécula de estructuras indólicas y de agrupamientos derivados de hidracina con actividad inhibidora de MAO, teniendo en cuenta la circunstancia de que el esqueleto indólico es parte estructural común a gran número de compuestos naturales ó de síntesis con efectos psicotrópicos, y por otra parte el hecho de que las mono-alquil y mono-aril-alquil-hidracinas son inhibidores irreversibles enérgicos de MAO.

Una revisión de la bibliografía nos reveló que, pese al gran número de hidracinas e hidracidas de las estructuras más diversas que han sido preparadas y estudiadas en la línea que hemos comentado, el número de derivados indólicos de este tipo descritos, y aún menos estudiados en este sentido, era muy reducido. Zeller y col. (75), en un amplio estudio de N²-

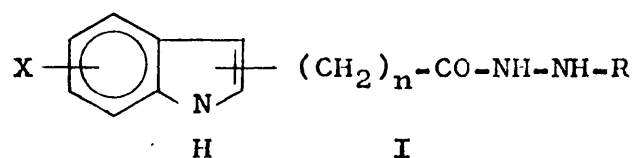
isopropilhidracidas de aminoácidos, mencionan el derivado del triptofano como 137 veces más activo que la Iproniazida como inhibidor de MAO, sin que posteriormente se haya vuelto a decir nada sobre este compuesto.

Liebermann y col. (70) Szmuskovicz y col. (76) prepararon y estudiaron la N^2 -isopropilhidracida del ácido indolacético. Algunas patentes francesas e inglesas (77-80), describen la preparación y propiedades antidepresivas de N^2 -isopropilhidracidas de algunos ácidos indol-2- e indol-3-carboxílicos y diversos autores (81-92) han preparado y estudiado con fines diversos algunas otras hidracidas de ácidos indólicos.

Es menor todavía la información sobre hidracinas indólicas (93-96). Alberty (93) en una serie de trabajos sobre la preparación de hidrazonas, azinas e hidracinas a partir de 3-acilindoles y su conversión a α -aminopirazoles, observó que en la reducción con sodio en etanol de las hidrazonas se produce ruptura del enlace C-N, con formación de los 3-acilindoles correspondientes. Robinson (94) describió la preparación de los oxalatos de 2-(3-indolil)-etilhidracina y de 1-metil-2-(3-indolil)-etilhidracina, por reducción catalítica a presión, de las respectivas hidrazonas. Finalmente, otras dos patentes inglesas (95), describen la preparación y propiedades psicoestimulantes de 3-indolil-metilhidracina y de 2-(3-indolil)-etilhidracina, por reacciones, respectivamente, del metilsulfato de escatilamonio y del bromuro de 2-(3-indolil)-etilo con hidracina, y de N^1 -metil- N^2 -(3-indolilmetil)-hidracina, por reacción del metilsulfato de escatilamonio con metilhidracina.

Más recientemente Nogrady y Morris (91) y M. Lora-Tamayo, E. Fernández Alvarez y col. (97-99) y M. Bernabé (100), O. Nieto (101), A Monge (102) e I. Cruz (103), han descrito la síntesis y estudio como inhibidores de MAO, de un gran número de compuestos derivados hidracínicos de indoles con estructuras referibles

estructuras referibles a las fórmulas siguientes:



Cadena lateral en la posición 3

$n=0$ $X=H$

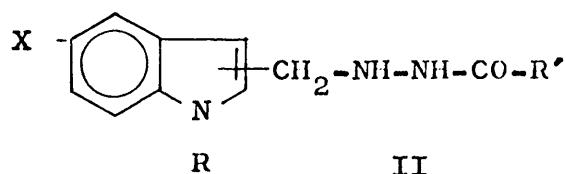
$n=1$ $X=H$

Cadena lateral en la posición 2

$n=0, X$ en 5: $H; OH; C_6H_5CH_2O;$

$CH_3O; C_2H_5O$

$n=0, X$ en 6: $OH; CH_3O; C_6H_5CH_2O$



Cadena lateral en la posición 3

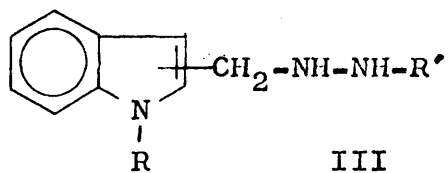
$R=H$ $X=H$

$R=C_6H_5CH_2$ $X=C_6H_5CH_2O$

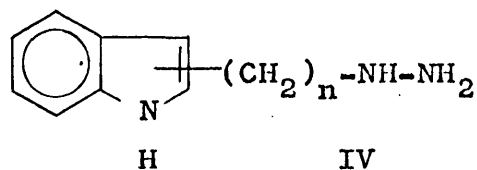
Cadena lateral en la posición 2

$R=H$ $X=H$

$R=CH_3$ $X=H$



$R=H; CH_3$

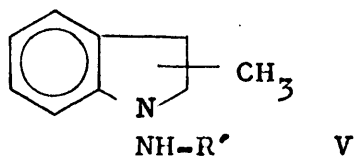


Cadena lateral en la posición 3

$n=1$ $R=H$

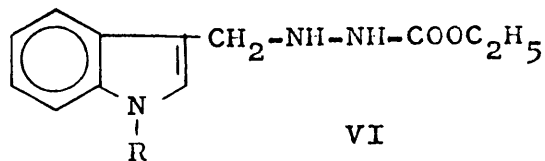
Cadena lateral en la posición 2

$n=1$ $R=CH_3$

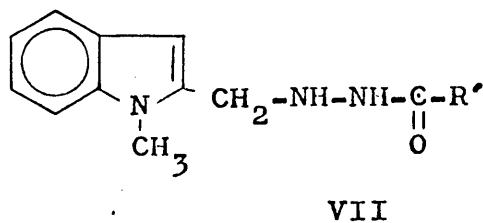


El mayor número de productos preparados y estudiados se refieren a las estructuras de fórmulas generales I y II. Con excepción de los N-amino derivados de indolinas (fórmula V), de estructura claramente desfavorable como inhibidores, un grán número de estos compuestos son inhibidores enérgicos in vitro de MAO (97)(98)(100)(101).

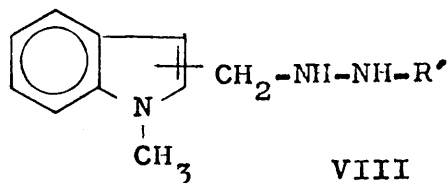
Continuando en esta línea de trabajo, nos interesamos por nuevas estructuras relacionadas con la fórmula general I, tomando siempre $n=0$ y sustituyendo el H unido al N-indólico por un grupo de pequeño tamaño, Me, y otro voluminoso, Bz, para estudiar la influencia de la N-sustitución sobre la actividad inhibidora de MAO. Revisando la bibliografía, hemos encontrado los compuestos siguientes relacionados con nuestro trabajo:



$R=H, CH_3, C_6H_5CH_2$



R' variable



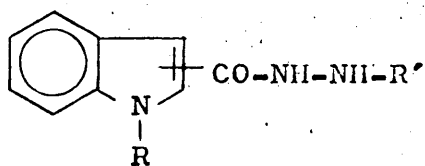
R' variable

En los productos de fórmula general VI (104), cuando $R=H$, el compuesto es 6 veces más inhibidor que la Iproniazida. Cuando $R=Me$, Et , decrece ostensiblemente la actividad.

Se han preparado 20 compuestos de fórmula general VII (98), encontrándose que la mayor parte de ellos no muestra actividad, ó bien producen una inhibición inferior al 50% para una concentración de ensayo de $5 \cdot 10^{-4}$ M. Para los productos de fórmula general VIII (105), la N-alquilación del núcleo es francamente desfavorable.

PLAN DE TRABAJO

Nos hemos propuesto la síntesis de derivados referibles a la estructura



$R = \text{CH}_3; \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

R' variable

y su estudio como inhibidores in vitro de monoaminooxidasa.

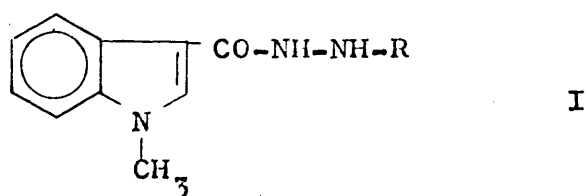
En la Parte II de este trabajo se detallan los antecedentes bibliográficos, se discuten los métodos de síntesis empleados y se exponen los resultados experimentales sobre la síntesis de estos productos. En la Parte III, se presentan los resultados de los ensayos de inhibición enzimática y una discusión de las relaciones estructura-actividad, y finalmente, la Parte IV incluye los datos espectroscópicos de todos los productos preparados.

PARTE II

SINTESIS DE 1-[3-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

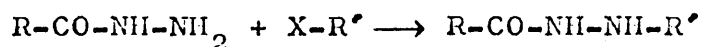
SÍNTESIS DE 1-[3-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

El objeto de este apartado es describir nuestras experiencias sobre la síntesis de una serie 1[3-(N-metilindolil) carbonil]-2-alquilhidracinas, de fórmula I:

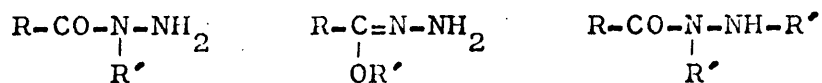


Una revisión de los métodos usuales para la síntesis de 1-acil-2-alquilhidracinas, puso de manifiesto que, en general, se recurre a uno de los siguientes procedimientos:

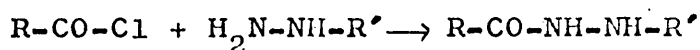
1) Alquilación directa de hidracidas (106)



A tal fin, la hidracida de ácido se hace reaccionar con un halogenuro de alquilo en presencia de etóxido sódico. El método adolece de inconveniente por conducir a mezclas de compuestos mono- y dialquilados, del tipo:

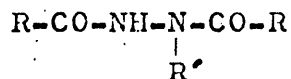
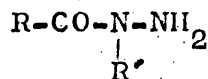


2) Reacción de cloruros de acilo con hidracinas (107)

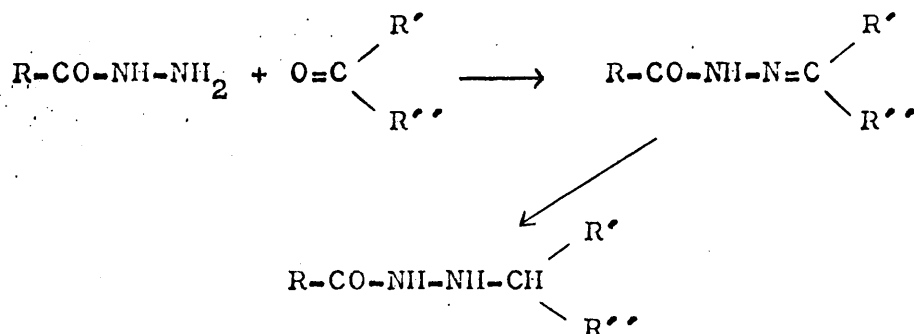


Como en el caso anterior se obtienen mezclas, preferentemen-

te en la forma:



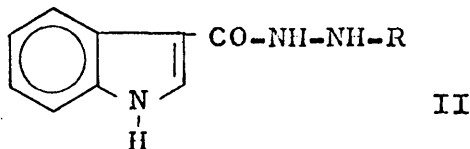
3) Tratamiento de hidracidas con derivados carbonílicos y ulterior reducción de las acilhidrazonas resultantes (108-110):



Este es el método más empleado, obteniéndose en general, un único tipo de derivados.

La reducción de las hidrazonas originadas en primer lugar, suele efectuarse por hidrogenación catalítica, ó mediante borohidruro sódico, ó hidruro de litio y aluminio.

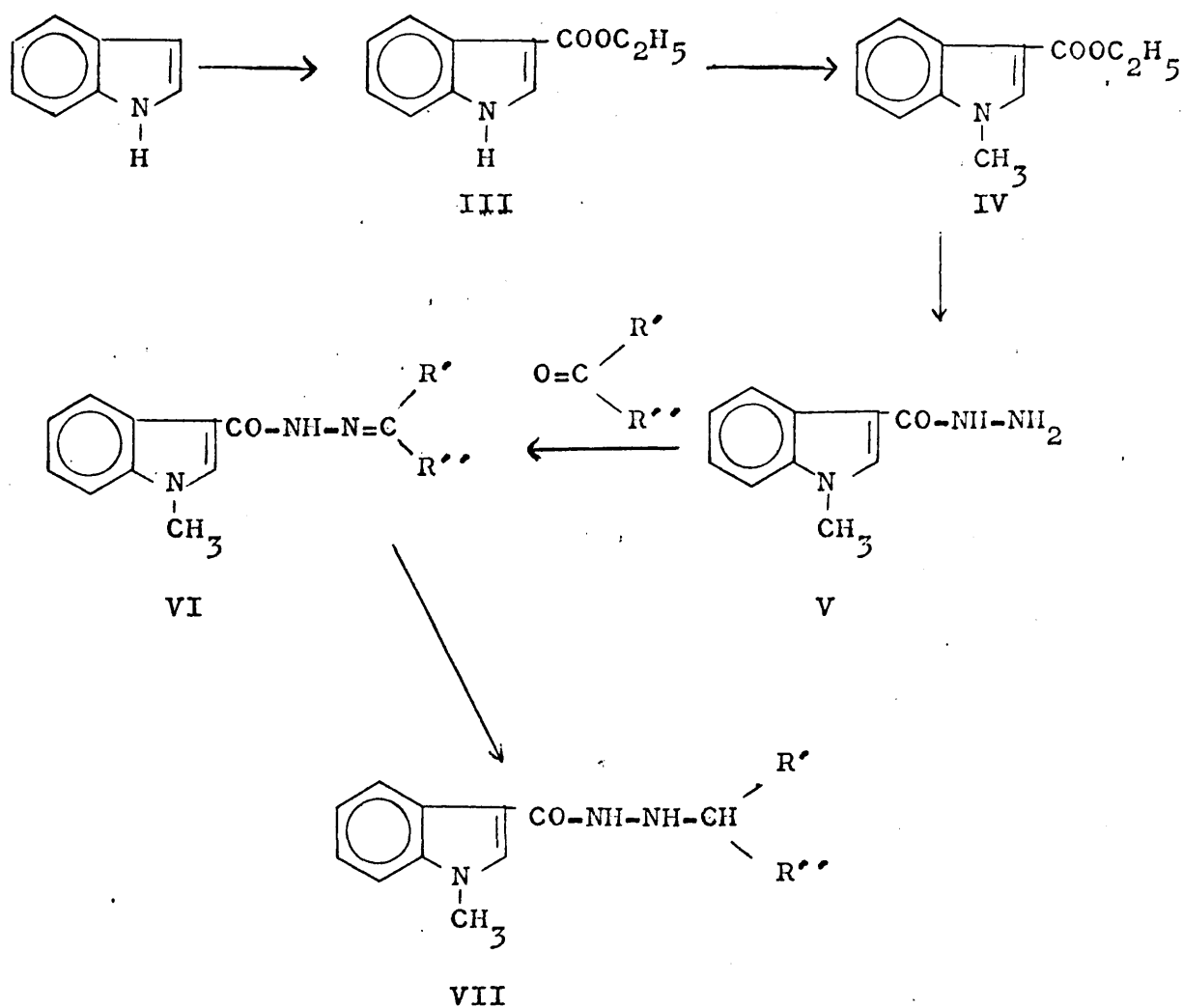
Con anterioridad a este trabajo, se ha registrado en la bibliografía (101), la síntesis de una serie de hidracidas de fórmula II



utilizando el método 3. Hemos creído conveniente seguir el

mismo método para la obtención de nuestros productos, por su gran parecido.

El esquema de síntesis es el siguiente:



El primer paso para la realización de esta síntesis, es la preparación del éster correspondiente al ácido indol-3-

carboxílico III. La obtención de este producto puede llevarse a cabo por diferentes caminos (111-113). Hemos utilizado el método de Brown y Garrison (111), por su sencillez y buenos rendimientos. Se lleva a cabo por tratamiento del indol con ioduro de etilmagnesio y posterior reacción del magnesiano formado con cloroformiato de etilo, añadiendo éste último sobre la mezcla enfriada a -10°C , para dar directamente el indol-3-carboxilato de etilo III.

Contrariamente a esto, Kasperek y Heacock (114) opinan que esta temperatura de reacción favorece la formación de 1-carbetoxiindol, y que realizando la adición de cloroformiato de etilo sobre la mezcla a 10°C , se obtienen máximos rendimientos de 3-carbetoxiindol. Se ha intentado reproducir esta experiencia, pero se han seguido obteniendo mejores rendimientos con el método de Brown y Garrison.

La transformación del indol-3-carboxilato de etilo III, en el N-metilindol-3-carboxilato de etilo IV, se realiza según Millich y Becker (115), por reacción del éster etílico III con ioduro de metilo y etóxido sódico, calentando la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se realizó repetidas veces esta experiencia, encontrando en todas ellas que quedaba producto de partida sin reaccionar, y comprobando también, que tanto si se variaba el tiempo de reflujo de 1 a 3 horas, como si se realizaba la reacción a temperatura ambiente, se obtenían los mismos resultados. Se consiguió separar el éster III del N-metil éster IV con una mezcla de cloroformo-éter de petróleo (1-3), de la que precipitaba en frío el indol-3-carboxilato de etilo. En la Tabla I exponemos los puntos de fusión (p.f.) y rendimientos encontrados en cada una de estas experiencias:

TABLA I

Tiempo de reflujo después de añadir el ICH_3 (horas)	p.f. °C	Rendimiento%
0*	69-71	34
0**	65-67	15
1	69-71	24
1	71-72	27
1	62-63	26
1	67-68	38
1	68-69	40
2	68-69	50
2	69-70	49
3	71-72	38
3	67-69	36

Debido a los bajos rendimientos encontrados en estas reacciones, se ensayó el método que Wenkert (116) utiliza para la metilación del indol-3-aldehído. No se ha necesitado -- atmósfera de nitrógeno como en el método citado, y la reacción transcurre a temperatura ambiente y en un tiempo de 30 minutos, en alcohol t-butílico, haciendo reaccionar el indol-3-carboxilato de etilo con ioduro de metilo y t-butóxido potásico. Se ha escogido este reactivo teniendo en cuenta el carácter fuertemente básico del anión-t-butóxido, que repercutirá

*

0 a temperatura ambiente durante 15 minutos

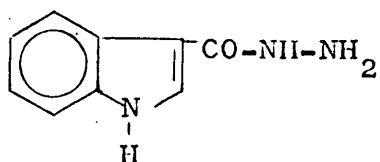
0** a temperatura ambiente durante 30 minutos

favorablemente en la reacción.

El método de Wenkert, que no tiene dificultad en el indol-3-aldehído, podría dar lugar a transesterificación en el caso del indol-3-carboxilato de etilo. Debido, sin embargo, al bajo poder nucleófilo en reacciones S_N2 del anión t-butoxi-do, por su analogía estructural con los derivados de neopentilo, esta reacción estará muy impedida estéricamente, y de hecho no se ha observado en ninguna de las experiencias.

El producto se obtuvo con p.f. 70-71° y rendimientos que oscilaron entre 75 y 80%.

La transformación del N-metil éster IV en la 3-(N-metil indolil)carbonilhidracina V, se ensayó inicialmente calentando el éster con un exceso de hidrato de hidracina en isopropanol como medio de reacción, a temperatura de reflujo de la mezcla, intentando reproducir con nuestro éster IV, los resultados obtenidos en la síntesis de la hidracida de fórmula VIII (97)



VIII

La reacción se siguió por cromatografía en capa fina desarrollada en una mezcla de cloroformo-metanol (3-1), observándose en las primeras 15 horas la mancha del éster de partida únicamente. A partir de este tiempo, se observaron mezclas del éster y de otro producto, que posteriormente se identificó como de la hidracida V. A las 30 horas de reacción, se aisló solamente el 10% de dicha hidracida.

Se ensayó entonces n-butanol como medio de reacción, calentando la mezcla de N-metil éster IV, hidrato de hidracina y n-butanol a 100°C. Siguiendo la reacción por cromatografía en

capa fina desarrollada en la mezcla cloroformo-metanol (3-1), se observó la desaparición completa de la mancha del N-metil éster a las 25 horas de comenzar la reacción. La hidracida V se obtuvo con p.f. 150-51°C, y rendimientos que oscilaron entre 65 y 70%.

La condensación de 3-(N-metilindolil)carbonilhidracina con aldehidos y cetonas, conduce a hidrazonas de fórmula general VI, cuyos p.f. y rendimientos se exponen en la Tabla II. Este tipo de compuesto es de fácil preparación. Todos ellos se obtienen suspendiendo la hidracida V y un ligero exceso del aldehido ó cetona empleado en un disolvente adecuado, metanol en todos los casos, con agitación magnética y a temperatura ambiente durante tiempos que oscilan entre 1 y 72 horas. En alguna reacción se añadió ácido acético para conseguir la reacción completa de la hidracida. El tiempo de reacción para cada hidrazona se fijó mediante cromatografías en capa fina desarrolladas en una mezcla de cloroformo-metanol (3-1), mezcla que resultó adecuada para la separación suficiente en la placa de la hidracida y la hidrazona correspondiente.

En los casos en que precipitó la hidrazona, se filtró y lavó con metanol; cuando precipitó parcialmente ó quedó disuelta en el medio de reacción, se evaporó la disolución a sequedad a presión reducida. En ambos casos, el sólido que se obtuvo se disolvió en caliente en un disolvente apropiado (metanol, etanol ó acetonitrilo), precipitando de él la hidrazona en frío.

Los compuestos carbonílicos aquí utilizados han sido: acetona, acetaldehido, metil propil cetona, fenilacetaldehido, ciclohexanona, propionaldehido, dietil cetona, benzaldehido, acetofenona, p-tolualdehido, metil bencil cetona, metil etil cetona y ciclopropil metil cetona.

Los productos obtenidos se relacionan en la Tabla II y ninguno de estos compuestos se encuentra descrito en la bibliografía.

La reducción de estas hidrazonas ha ofrecido dificultades, tanto en el método de reducción, como en la separación de las hidracidas VII de los numerosos productos secundarios formados en las reducciones.

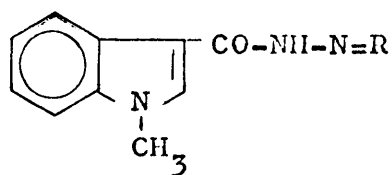
En primer lugar se ensayó la hidrogenación catalítica empleando etanol como medio de reacción, con paladio-carbón al 10% como catalizador. Así se pudo reducir la 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-feniletildén)hidracina. Para la reducción de las hidrazonas 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-bencilidénhidracina y 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencilidén)hidracina, fué necesario utilizar dimetilformamida como medio de reacción, debido a la poca solubilidad en etanol de dichas hidrazonas.

El empleo de óxido de platino como catalizador, es un nuevo intento de reducción de las hidrazonas no hidrogenadas por el procedimiento anterior, consiguiéndose reducir las siguientes hidrazonas:

1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-isopropilidénhidracina
 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-etilidénhidracina
 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-pentilidén)hidracina
 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-feniletildén)hidracina
 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-ciclohexilidénhidracina
 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(3-pentilidén)hidracina
 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-butilidén)hidracina
 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletildén)hidracina.

Finalmente se ensayó la reducción de las hidrazonas no hidrogenadas por los dos procedimientos anteriores, utilizando

TABLA II



<u>=R</u>	<u>p.f. °C.</u>	<u>Rendimiento %</u>
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	185-86	52
$=\text{CH}-\text{CH}_3$	171-72	77
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	159,5-60	66
$\begin{array}{c} =\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	199,5-200	41
$=\text{C}_6\text{H}_{11}$	206 descomposición	61
$=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	149-50	64
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	180-81	74
$=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	244-46	80
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	181-82	93
$=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	268-68,5	100
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	184,5-85	90
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	171,5-72,5	66
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	189-90	71

hidruro de boro y sódio, obteniéndose la 1- 3-(N-metilindolil) carbonil -2-propilhidracina, y mejorando el rendimiento (30%) en la obtención de 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-fenil etil)hidracina, en relación con el conseguido (25%) por hidrogenación catalítica con óxido de platino como catalizador, de la correspondiente hidrazona.

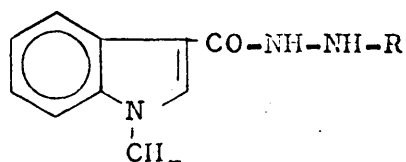
Todas las reducciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina sobre Kieselgel GF 254 Merck, desarrolladas en disolventes ó mezclas de disolventes adecuadas, para conseguir la suficiente separación en la placa de las manchas de los productos que aparecían en cada reacción. En general se ha utilizado acetonitrilo, cloroformo-acetonitrilo (1-1), cloroformo-acetonitrilo (2-1) y cloroformo-metanol (3-1), indicándose la mezcla adecuada para cada separación en la descripción particular de cada hidracida.

Controlando de esta forma las hidrogenaciones catalíticas, éstas se cortaban, bien cuando había desaparecido la mancha de la hidrazona (aunque en la reacción se siguiera consumiendo hidrógeno), ó cuando la absorción de hidrógeno terminaba, aunque quedara hidrazona sin reducir, como sucedió en la obtención de 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-bencilhidracina y 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencil)hidracina.

Como ya se ha indicado anteriormente, en todas las reducciones se formaban productos secundarios, inestables, que se separaban de la hidracida buscada mediante cromatografía en capa preparativa sobre Kieselgel PF 254 Merck, ó en columna sobre Kieselgel 0,05-0,2 mm Merck, desarrollando ó eluyendo respectivamente, en las mismas mezclas de disolventes utilizadas para las cromatografías en capa fina. Las hidracidas así purificadas, cristalizan de disolventes adecuados, que indicamos en la descripción particular de cada una de ellas.

Las hidracinas sintetizadas, sus p.f. y rendimientos, se exponen en la Tabla III, no estando ninguna de ellas descrita en la bibliografía.

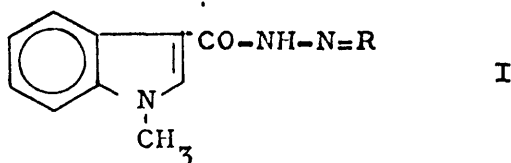
TABLA III



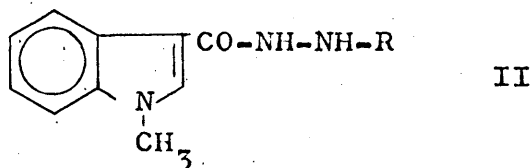
<u>-R</u>	<u>p.f. °C.</u>	<u>Rendimiento %</u>
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	128,5-30	40
$\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	120-21	35
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	61-63	80
$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	91-92	25
$\text{-C}_6\text{H}_{11}$	148-49	40
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	88-89	90
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	112-12,5	20
$\text{-CH}_2\text{-} \text{C}_6\text{H}_5$	84-85	20
$\begin{array}{c} \text{-CH-} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	120-21	35
$\text{-CH}_2\text{-} \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	131,5-32,5	15
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	140-40,5	52
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	114,5-115	25
$\begin{array}{c} \text{-CH-} \triangle \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	117-18	30

CRITERIOS DE PUREZA

Como ya se ha indicado en el estudio de los procesos de síntesis de la serie 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alkuilhidracinas, el proceso de reducción de las hidrazonas de fórmula general I



a las hidracidas II



se complicado, por formarse en dichas reacciones, numerosos productos secundarios, difíciles de separar de las hidracidas buscadas.

Este mismo problema lo hemos encontrado en la síntesis de las hidracidas de las tres series restantes de productos presentadas en este trabajo, es decir en las 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-alkuilhidracinas, 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alkuilhidracinas y 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alkuilhidracinas. Los criterios de pureza que exponemos en este apartado, los hacemos extensivos a todas las hidracidas sintetizadas.

Desde las primeras reducciones se observó que cada hidrazona era más insoluble que la hidracida correspondiente en el medio de reacción utilizado. Se empleó, pues, este primer crite-

rio cualitativo para comprobar si la hidrazona se reducía y si la reducción progresaba.

CROMATOGRAFIAS

Simultaneamente a la observación de la variación de solubilidad, cada reducción se siguió por cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción, a distintos tiempos, desarrollándose en mezclas de disolventes, en los que previamente se había fijado la posición de la mancha de la hidrazona, y eligiéndose la mezcla adecuada para la separación suficiente de las manchas en la placa. Comparando en las distintas placas a diferentes -- tiempos la disminución de intensidad de la mancha de hidrazona, se cortaba la reducción, bien cuando la mancha correspondiente a la hidrazona desaparecía de la placa ó cuando su intensidad no disminuía con el tiempo.

La identificación de la hidracida en la placa se realizó, en algunas experiencias, separando cada una de las manchas por cromatografía en capa preparativa ó en columna, desarrolladas ó eluidas respectivamente, con las mismas mezclas de disolventes utilizadas para las cromatografías en capa fina. Mediante el espectro infrarrojo de cada uno de los productos correspondientes a las distintas manchas, seleccionábamos, en principio, como hidracida, el compuesto que tenía en su espectro IR, las bandas de tensión $\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\underline{\text{NH}}-\text{R}$ a frecuencias más altas y de mayor intensidad que la banda N-H en el espectro IR de la correspondiente hidrazona. Se observó que, en general, la hidracida correspondía a la mancha que se presentaba en la placa cromatografica con intensidad más fuerte. Las restantes manchas, excepto la correspondiente a la hidrazona de partida, se coloreaban al contacto con el aire, siendo difícil identificar los productos correspondientes.

Las cromatografías en capa fina han constituido una de

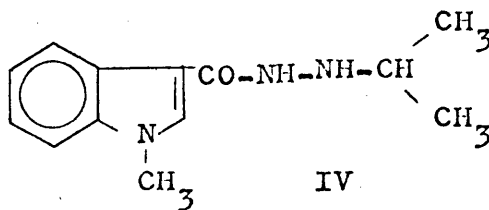
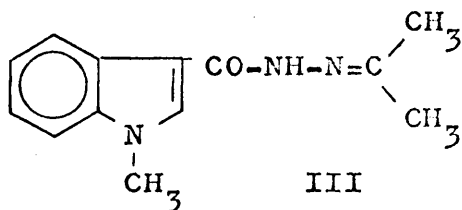
las pruebas de la pureza del producto, ya que solamente cuando dicho compuesto daba una sola mancha en distintos disolventes se considera puro.

El producto así seleccionado, se purificaba hasta punto de fusión constante, determinandose a continuación su análisis elemental y su espectro de resonancia magnética nuclear.

ANÁLISIS ELEMENTAL

El microanálisis de la hidracida no es un criterio válido para confirmar su estructura. En estos compuestos de peso molecular elevado, la variación del peso molecular de la hidrazona a la hidracida, es solo de dos unidades, por lo que el porcentaje de C, H y N no se modifica sensiblemente de una a otra.

Por ejemplo, si se comparan los % calculados de C, H y N para la hidrazona III y la hidracida IV



no se observa variación suficiente para apreciar si se trata de uno u otro compuesto, ó de una mezcla de ambos:

	%C	%H	%N
III	68,12	6,55	18,34
IV	67,58	7,36	18,18
	-0,59	+0,81	-0,16

Teniendo en cuenta que en el microanálisis elemental, se admite un error de $\pm 0,3$, se comprenderá que un análisis elemental admisible no constituye una prueba de la pureza del producto.

ESPECTROS INFRARROJOS

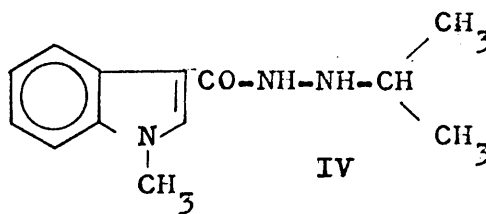
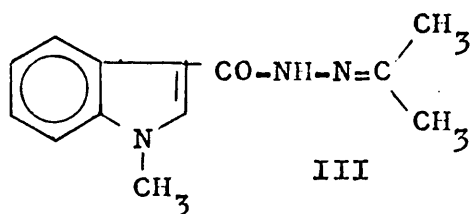
Comparando los espectros IR de cada hidrazona y su hidracida correspondiente, observamos que las bandas de tensión CO-NH-NH-R en las hidracidas, se desplazan a frecuencias más altas y su intensidad aumenta con respecto a la banda de tensión N-H en el espectro de las respectivas hidrazonas.

En la zona de tensión, se ha observado solamente esta variación entre los espectros IR de las hidrazonas e hidracidas correspondientes, y dado que las dos bandas de tensión N-H en las hidracidas se encuentran solapadas, y no aparecen bandas nuevas ni desaparece ninguna con respecto a los espectros IR de las hidrazonas, no se puede confirmar por estos espectros IR, si las hidracidas se encuentran puras, ó si tenemos una mezcla de hidrazona e hidracida.

ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Los espectros de resonancia magnética nuclear constituyen otra de las pruebas claras para confirmar la estructura de las hidracidas, ya que hay gran variación entre los espectros de cada hidrazona y su hidracida correspondiente.

Vamos a explicar esta diferencia tomando como ejemplo los espectros de la hidrazona III y el de la hidracida IV, para los que se han hecho las siguientes asignaciones para los distintos protones:



III

IV

Asignaciones	τ	Asignaciones	τ
-CO-NH-	0,95 señal ancha	H ₄	1,85 multiplete
H ₄	1,70 multiplete	H ₂	2,18 singlete
H ₂	1,91 singlete	H ₅ -H ₆ -H ₇ y -CO-NH-	2,55 multiplete
H ₅ -H ₆ -H ₇	2,70 multiplete	NH-CH	6,12 señal ancha
N-CH ₃	6,27 singlete	N-CH ₃	6,20 singlete
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	7,91 dos singletes 8,02	NH-CH	6,65 multiplete J=6,8
		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	8,84 doblete J=6,8

La diferencia entre ambos espectros es notable, sobre todo en la cadena lateral. En el espectro de la hidrazona, el protón correspondiente a CO-NH-, se asigna a 0,95 τ ; este protón se desplaza a campo más alto en el espectro de la hidracida, como era de esperar, saliendo a 2,55 τ mezclado con los protones aromáticos.

En la hidracida IV se observa a 6,12 τ una señal ancha que integra por un protón, y que se ha asignado al protón --NH-CH. Esta señal no aparece en el espectro RMN de la hidrazona III.

En el espectro de la hidrazona III, se observa para los 6 protones de los dos grupos Me, N=C(CH₃)₂, dos singletes a 7,91 y 8,02 τ . En el espectro de la hidracida IV los 2 Me, ---

$\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$, salen a 8,84 τ como un doblete que integra por 6 protones, y acoplados con el protón NH-CH con una constante de acoplamiento de 6,8 cps. Comparando los espectros de la hidrazona e hidracida, se observa que además del desdoblamiento que se encuentra en la hidracida para los 2Me, la señal correspondiente a estos grupos se ha desplazado a campo más alto, 0,8 ppm aproximadamente.

Para el protón $\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$, se observa un multiplete a 6,65 τ , acoplado con los 6 protones de los dos grupos Me, con la misma constante de acoplamiento, 6,8 cps.

Por la comparación de los distintos espectros RMN de hidrazona e hidracida, para cada serie de compuestos, hemos podido confirmar la estructura de las hidracidas sintetizadas, ya que estas variaciones observadas en el ejemplo que hemos dado se dan en general en todos los productos.

En resumen, los criterios de pureza seguidos han sido: punto de fusión constante, una sola mancha cromatografica en distintos disolventes y un espectro RMN en el que no aparecieran señales que no se pudieran asignar.

PARTE EXPERIMENTAL

METODOS GENERALES

Los productos comerciales utilizados, como los aldehidos y cetonas, son de la casa Fluka AG. Buchs SG (Suiza).

Para las cromatografías en capa fina se ha utilizado Kieselgel GF 254 de la casa B. Merck. Las placas se prepararon con una papilla obtenida con 25 gramos de Kieselgel 254 Merck y 55 ml de agua, extendiéndose a través de un preparador de placas Shaga y dejándolas secar primero a temperatura ambiente y después en estufa a 80°C. Se han revelado con luz ultravioleta de 254 mμ de longitud de onda.

Las cromatografías en capa preparativa se realizaron sobre Kieselgel PF 254 de la casa B. Merck. Cada placa se preparó con una papilla obtenida con 25 gramos de Kieselgel PF 254 Merck y 55 ml de agua, extendiéndose a través de un preparador de placas Shaga. El secado se hizo en las mismas condiciones que en las cromatografías en capa fina. Se han revelado también con luz ultravioleta de 254 mμ de longitud de onda.

Las cromatografías en columna se realizaron sobre Kieselgel 0,05-0,2 mm de la casa B. Merck.

Los espectros infrarrojos de todos los compuestos se obtuvieron en Nujol, en un espectrómetro 137-E Perkin Elmer. De ellos se ha seleccionado como más característica de los productos la banda de tensión N-H, cuya frecuencia se da en la descripción particular de cada compuesto.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de todos los productos se han hecho en un aparato R-10 (60 Mc) Perkin Elmer, utilizando tetrametilsilano como referencia interna.

Las muestras de 50-60 mg se utilizaron bien secas, disolvién-

dolas en unos 0,5 ml de disolvente apropiado (Cl_3CD , DMSO-d_6 , $6\text{ F}_3\text{C-COOH}$). Las asignaciones hechas para cada uno de los protones de cada compuesto se dan en las Tablas I, II, III, IV, V, VI, VII y VIII, así como el disolvente empleado en cada caso.

Los puntos de fusión de todos los compuestos se dan sin corregir y se determinaron en tubo capilar, utilizando un aparato Gallenkamp.

Se ha hecho microanálisis de todos los productos, que se dan en la descripción particular de cada uno de ellos.

1.- Indol-3-carboxilato de etilo

En un matraz de tres bocas provisto de un refrigerante de reflujo en cuyo extremo va adaptado un tubo de cloruro cálcico, un agitador mecánico con cierre de mercurio y un embudo de llave, se suspenden 4,8 g. (0,197 moles) de magnesio limpio en unos 40 ml de éter seco sobre sodio. Bajo agitación, se añaden gota a gota, 30 g. (0,195 moles) de ioduro de etilo seco sobre cloruro cálcico y disueltos en unos 40 ml de éter seco. Se agrega un cristal de iodo para facilitar la iniciación de la reacción y la adición de ioduro de etilo se regula de modo que el éter se mantenga en ligera ebullición. Terminada la adición, se calienta a reflujo para facilitar la disolución del magnesio. La mezcla se enfria en baño de hielo y, manteniéndola fría, se añaden 11g. (0,093 moles) de indol disueltos en, aproximadamente, 30 ml de éter. Durante este proceso se desprende etano y, una vez terminada la adición de la solución de indol, se continua la agitación hasta que cesa el desprendimiento de este gas.

La solución se enfria en baño de hielo y sal y se añaden, gota a gota, 11g. (0,10 moles) de cloroformiato de etilo recién destilado y disuelto en 30 ml de éter, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C . Terminada la adición, se continua agitando la mezcla durante media hora más y, seguidamente, se descompone con agua fría, añadida gota a gota.

Se separa entonces la capa etérea de la acuosa; esta última se neutraliza con ClH diluido y se extrae con éter. La combinación de los extractos etéreos se lava con solución de bicarbonato sódico, después con agua y se seca con sulfato sódico anhidro. Por último se destila el éter quedando un residuo aceitoso que cuaja al enfriar.

La pasta obtenida se disgrega con éter de petróleo y se filtra; se obtiene un filtrado rojizo que se descarta y un sólido de color salmón pálido, que después de cristalizarlo de etanol se convierte en un producto blanco.

Por sucesivas recrystalizaciones de etanol, se obtienen agujas blancas de p.f.=125-26°C; p.f. bibliográfico= 126-27°C (112). Rendimiento en producto analítico y cromatograficamente puro: 50%. Rf aproximado en cloroformo: 0,45.

Análisis para $C_{11}H_{11}O_2N$

Calculado%.....C 69,84; H 5,82; N 7,41

Hallado%.....C 70,12; H 5,77; N 7,34

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H; 1658 cm^{-1} (f) tensión C=O; 1190 cm^{-1} (f) tensión C-O.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 1

2.- N-metilindol-3-carboxilato de etilo

a) Se modificó el método de Millich y Becker (115) quedando de la siguiente manera:

Se disolvieron 0,3 g. (0,013 moles) de sodio metálico en 15 ml de etanol previamente seco sobre sodio y destilado. A continuación se añadieron 2,1 g. (0,011 moles) de indol-3-carboxilato de etilo y la solución se mantuvo a reflujo durante 15 minutos. Después, enfriando, se agregaron 9 ml (0,14 moles) de yoduro de metilo. La solución, después de 15 minutos se reflujo durante 1 hora, destilando a continuación a sequedad a presión reducida. Se añadieron éter y agua hasta disolución completa separandose la fase acuosa que se descartó. La fase etérea se lavó con agua, ácido clorhídrico diluido y agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro durante 20 horas. Se separó el sulfato sódico por filtración, evaporandose la solución hasta sequedad a presión reducida. El sólido que se obtuvo, se disolvió en 1 ml de cloroformo y por adición de 4 ml de éter de petróleo precipitó en frío el in-

del-3-carboxilato de etilo que habia quedado sin reaccionar. La solución se evaporó hasta sequedad a presión reducida, y el N-metilindol-3-carboxilato de etilo cristalizó de 12 ml de etanol-agua (1-1). Cristales blancos de p.f. 68-69°C. p.f. bibliográfico 69,7-70,2 (115). Rendimiento: 55%. Rf aproximado en cloroformo: 0,42

Análisis para $C_{12}H_{13}O_2N$

Calculado%.....C 70,93; H 6,40; N 6,90

Hallado%.....C 71,18; H 6,68; N 6,65

- b) 0,25g. (0,0064 moles) de potasio se disolvieron en 15 ml de alcohol t-butílico. A continuación se añadió 1 g. (0,0053 moles) de indol-3-carboxilato de etilo y 4,5 ml (0,0722 moles) de yoduro de metilo, manteniendo la reacción por encima de 25°C para que no solidifique el alcohol, durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, agregando a continuación 30 ml de cloroformo. Se separaron las sales por filtración, y al filtrado se le añadieron 110 ml de éter de petróleo, para que precipitase el indol-3-carboxilato de etilo que pudiera haber quedado sin reaccionar. Se filtró la solución y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. Quedó un aceite que solidificó al enfriar, y cristalizó de 6 ml de etanol-agua (1-1). Cristales blancos de p.f. 70-71°C; p.f. bibl. 69,7-70,2°C (115). Rendimiento: 80%. Rf aproximado en cloroformo: 0,45.

Análisis para $C_{12}H_{13}O_2N$

Calculado%.....C 70,93; H 6,40; N 6,90

Hallado%.....C 70,67; H 6,70; N 7,18

Espectro infrarrojo: Desaparece la banda de tensión N-H a 3226 cm^{-1} presente en el indol-3-carboxilato de etilo; 1667 cm^{-1} (f) tensión C=O; 1226 cm^{-1} (f) tensión C-O.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 2

3.- 3-(N-metilindolil)carbonilhidracina

Se ha modificado el método de O. Nieto (101) quedando de la siguiente forma:

1 g. (0,0049 moles) de N-metilindol-3-carboxilato de etilo, 10 ml (0,205 moles) de hidrato de hidracina al 85% y 10 ml de alcohol n-butílico, se calentaron en baño de aceite a 100°C durante 25 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, quedando un aceite que solidificó al enfriar, y cristalizó de 8 ml de etanol. Polvo blanco de p.f. 150-51°C. Rendimiento: 72%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,30.

Análisis para $C_{10}H_{11}ON_3$

Calculado%.....C 63,49; H 5,82; N 22,75

Hallado%.....C 63,47; H 5,92; N 22,64

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 3

1-[3-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILIDENHIDRACINAS

Todos los compuestos de este tipo se han obtenido por el siguiente método general:

2 g. (0,010 moles) de 3-(N-metilindolil)carbonilhidracina y 0,014 moles del correspondiente compuesto carbonílico, se suspendieron en 20 ml de metanol, con agitación magnética en los casos en que no se obtuvo disolución completa, durante un tiempo que osciló entre 1 y 72 horas. En alguna reacción, que se indicará en la descripción particular, se añadieron 5 ml de ácido acético.

En los casos en que precipitó la hidrazona, se filtró y lavó con metanol. Cuando la hidrazona quedó parcial o totalmente disuelta en el medio de reacción, se evaporó la disolución a sequedad a presión reducida. En ambos casos, los productos se cristalizaron normalmente de metanol, etanol o acetoni-trilo.

Reacciones efectuadas

Mediante el procedimiento descrito se llevó a cabo la síntesis de los siguientes compuestos:

4.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-isopropilidénhidracina

A partir de acetona. Se añadieron 5 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 4 horas. Polvo blanco brillante cristalizado de 18 ml de metanol, p.f. 185-86°C. Rendimiento: 53%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,79.

Análisis para $C_{13}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 68,12; H 6,55; N 18,34

Hallado%.....C 68,33; H 6,64; N 17,99

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 4

5.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-etilidénhidracina

A partir de acetaldehído recién destilado y añadiéndolo sobre la solución enfriada en baño de hielo. Tiempo de reacción: 3 horas. Láminas blancas brillantes de p.f. 170-71°C. Rendimiento: 90%. Recristalizadas de 40 ml de metanol, p.f. 171-72°C. Rendimiento: 77%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,75

Análisis para $C_{12}H_{13}ON_3$

Calculado%.....C 66,97; H 6,04; N 19,53

Hallado%.....C 67,19; H 6,24; N 19,84

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 5

6.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-pentilidén)hidracina

A partir de metil propil cetona. Tiempo de reacción: 1 hora. Sólido blanco de p.f. 159-59,5°C. Rendimiento: 85%. Recristalizado de 46 ml de acetonitrilo. Agujas blancas bri--

llantes de p.f. 159,5-60°C. Rendimiento: 66%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,89.

Análisis para $C_{15}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 70,03; H 7,39; N 16,34

Hallado%.....C 70,27; H 7,51; N 16,26

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 6

7.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-feniletildén)hidracina.

A partir de fenilacetaldehído. Tiempo de reacción: 2½ horas. Polvo blanco de p.f. 195-96°C. Rendimiento: 75%. Recristalizado de 212 ml de acetonitrilo. Polvo blanco brillante de p.f. 199,5-200°C. Rendimiento: 43%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,78.

Análisis para $C_{18}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 74,22; H 5,84; N 14,43

Hallado%.....C 74,21; H 6,00; N 14,29

Espectro infrarrojo: 3268 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 7

8.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-ciclohexilidénhidracina

A partir de ciclohexanona. Tiempo de reacción: 17 horas. Polvo blanco de p.f. 198-99°C. Rendimiento: 67%. Recristalizado de 35 ml de acetonitrilo. Polvo blanco brillante de p.f. 206°C (descomposición). Rendimiento: 61%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,89.

Análisis para $C_{16}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 71,37; H 7,06; N 15,61

Hallado%.....C 71,08; H 7,10; N 15,52

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 8

9.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-propilidénhidracina

A partir de propionaldehído. Tiempo de reacción: 48 horas. Polvo blanco brillante, cristalizado de 20 ml de metanol. p.f. 149-50°C. Rendimiento: 64%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,75.

Análisis para $C_{13}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 68,12; H 6,55; N 18,34

Hallado%.....C 67,86; H 6,62; N 17,99

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 9

10.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(3-pentilidén)hidracina

A partir de dietil cetona. Tiempo de reacción: 72 horas. Agujas blancas brillantes cristalizadas de 67 ml de etanol. p.f. 180-81°C. Rendimiento: 74%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,95.

Análisis para $C_{15}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 70,03; H 7,39; N 16,34

Hallado%.....C 70,10; H 7,53; N 16,13

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 10

11.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-bencilidénhidracina

A partir de benzaldehído. Tiempo de reacción: 16 horas. Polvo blanco cristalizado de 112 ml de acetonitrilo, p.f. 244-46°C. Rendimiento: 80%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,82.

Análisis para $C_{17}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 73,64; H 5,41; N 15,16

Hallado%.....C 73,94; H 5,55; N 15,38

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 11

12.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-feniletildén)hidracina.

A partir de acetofenona. Se añadieron 10 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 2 $\frac{1}{2}$ horas. Agujas amarillas brillantes cristalizadas de 325 ml de metanol, p.f. 181-82°C. Rendimiento: 93%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,83.

Análisis para $C_{18}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 74,22; H 5,84; N 14,43

Hallado%.....C 74,39; H 6,00; N 14,47

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 12

13.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencilidén)hidracina.

A partir de p-tolualdehído. Tiempo de reacción: 20 horas. Polvo blanco, cristalizado de 810 ml de acetonitrilo, p.f. 268-68,5°C. Rendimiento: 100%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,85.

Análisis para $C_{18}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 74,22; H 5,84; N 14,43

Hallado%.....C 74,26; H 5,63; N 14,16

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (d) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 13

14.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-benciletidén)hidracina.

A partir de metil bencil cetona. Tiempo de reacción: 16 horas. Polvo blanco, cristalizado de 145 ml de metanol, p.f. 184,5-85°C. Rendimiento: 90%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,80.

Análisis para $C_{19}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 74,75; H 6,25; N 13,77

Hallado%.....C 74,58; H 6,51; N 13,48

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (d) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 14

15.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-butilidén)hidracina

A partir de metil etil cetona. Tiempo de reacción: 48 horas. Cristales blancos, cristalizados de 80 ml de acetnitrilo, p.f. 171,5-72,5°C. Rendimiento: 66%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,73.

Análisis para $C_{14}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 69,13; H 6,99; N 17,28

Hallado%.....C 68,90; H 7,09; N 17,33

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 15

16.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletidén)hidracina.

A partir de ciclopropil metil cetona. Tiempo de reacción: 48 horas. Agujas blancas, cristalizadas de 60 ml de acetnitrilo, p.f. 189-90°C. Rendimiento: 71%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,77.

Análisis para $C_{15}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 70,58; H 6,66; N 16,47

Hallado%.....C 70,26; H 6,36; N 16,18

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla I nº 16.

1-[3-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

Se obtuvieron por alguno de los métodos siguientes:

a) Hidrogenación catalítica de hidrazonas.

1 g. de la correspondiente 1-[3-(N-metilindolil) carbonil]-2-alquilidénhidracina se suspendió en unos 50 ml de etanol ó dimetilformamida, se añadió 0,1 g. de paladio-carbón al 10% ó de óxido de platino, y el conjunto se sometió a hidrogenación a presión ordinaria y temperatura ambiente. Terminada la reacción, se separó el catalizador por filtración, y se evaporó la solución a sequedad a presión reducida. En la mayoría de las reacciones ha sido necesario purificar la hidracida por cromatografía en columna ó en capa preparativa, cristalizándose a continuación.

b) Reducción de hidrazonas con hidruro de boro y sodio.

0,005 moles de la correspondiente 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracina se suspendieron en una mezcla de 30 ml de etanol y 3 ml de agua. A continuación se añadieron 0,015 moles de hidruro de boro y sodio con agitación magnética a temperatura ambiente, de modo que la adición se realice en unos 10 a 15 minutos. Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina, y cuando se comprobó que la mancha de hidrazona había desaparecido ó no se debilitaba con el tiempo, se añadieron 5 ml de ácido acético para destruir el exceso de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se llevó hasta pH=11 con solución de hidróxido sódico y a continuación se agregaron unos 30 ml de cloroformo. Se separó la fase orgánica evaporándose hasta sequedad a presión reducida, purificándose a continuación la hidracida según se indica en cada reacción particular.

-Reacciones efectuadas.

Mediante alguno de los procedimientos descritos se llevó a cabo la síntesis de los siguientes compuestos:

1.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-isopropilhidracina

Por hidrogenación catalítica de la correspondiente hidrazona con óxido de platino. La reacción se continuó hasta que la mezcla de reacción no absorbió más hidrógeno.

Se purificó por cristalización, disolviendo el producto en 5 ml de cloroformo y agregando 12 ml de éter de petróleo. Cristales blancos de p.f. 128,5-30°C. Rendimiento: 40%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (1-1): 0,33.

Análisis para $C_{13}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 67,53; H 7,36; N 18,18

Hallado%.....C 67,53; H 7,20; N 18,40

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 1

2.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-etilhidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. La reacción terminó antes de haber tomado la cantidad teórica de hidrógeno, pero por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1) se comprobó que la mancha de la hidrazona había desaparecido, observándose dos nuevas manchas además de la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,24.

Por cromatografía en capa preparativa, desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1) se aisló la mancha de Rf 0,24, se eluyó con cloroformo y se evaporó a sequedad la solución a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de cloroformo, agregándose a continuación 10 ml de éter de pe-

tróleo. En frío precipitó un sólido blanco cristalino de p.f. 120-210°C. Rendimiento: 35%.

Análisis para $C_{12}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 66,36; H 6,91; N 19,35

Hallado%.....C 66,28; H 6,69; N 19,19

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 2

3.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-pentil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. La reacción terminó cuando la disolución había absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1) se comprobó que había desaparecido la mancha de la hidrazona, observándose tres nuevas manchas y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,55.

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (1-1). La fracción de Rf 0,55 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 2 ml de cloroformo y a continuación se agregaron 20 ml de éter de petróleo, dejándose en nevera. Sólido blanco cristalino de p.f. 61-63°C. Rendimiento: 80%.

Análisis para $C_{15}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 69,49; H 8,10; N 16,20

Hallado%.....C 69,78; H 8,26; N 15,88

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 3

4.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-feniletil)hidracina

a) Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. Después de haber tomado la mezcla de reacción 30 ml en exceso de la cantidad teórica de hidrógeno, se com-

probó por cromatografía en capa fina desarrollada en acetonitrilo, que no quedaba mancha de la hidrazona, observándose dos nuevas manchas además de la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,40.

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetonitrilo. La fracción de Rf 0,40 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 6 ml de cloroformo, se agregaron 30 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 91-92°C. Rendimiento :25%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 73,72; H 6,48; N 14,33

Hallado%.....C 73,72; H 6,56; N 14,19

Espectro infrarrojo: 3300 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 4

- b) Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico. Por cromatografía en capa fina desarrollada en acetonitrilo, se comprobó que a las 24 horas de haber comenzado la reacción, no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron dos nuevas manchas y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,40.

Se purificó por cristalización, disolviendo la mezcla de productos en 7 ml de cloroformo y agregando 22 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 88,5-89,5°C. Rendimiento: 30%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 73,72; H 6,48; N 14,33

Hallado%.....C 73,94; H 6,40; N 14,37

Espectro infrarrojo y de resonancia magnética nuclear: idénticos a los de la hidracida obtenida por hidrogenación catalítica.

5.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-ciclohexilhidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. Después de haber tomado la disolución 100 ml en exceso de la cantidad teórica de hidrógeno, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-metanol (3-1), que no quedaba mancha de la hidrazona, observándose dos nuevas manchas y la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,89.

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de cloroformo-metanol (3-1). La fracción de Rf 0,89 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 4 ml de cloroformo, se agregaron 15 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Cristales amarillos de p.f. 148-49°C. Rendimiento: 40%.

Análisis para $C_{16}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 70,85; H 7,75; N 15,49

Hallado%.....C 70,88; H 7,45; N 15,22

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 5

6.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-propilhidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico.

Por cromatografía en capa fina desarrollada en acetonitrilo se comprobó que a las 5 horas de haber comenzado la reacción, había desaparecido la mancha de la hidrazona, observándose únicamente la mancha de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,30.

Se purificó por cristalización, disolviendo el producto en 5 ml de cloroformo y agregando 30 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 88-89°C. Rendimiento: 90%.

Análisis para $C_{15}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 67,53; H 7,36; N 18,18

Hallado%.....C 67,55; H 7,35; N 18,08

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 6

7.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(3-pentil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. Aunque la reacción terminó antes de haber tomada la disolución la cantidad teórica de hidrógeno, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en acetonitrilo, que no quedaba mancha de la hidrazona, observándose una nueva mancha y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,50.

Se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetonitrilo. La fracción de Rf 0,50 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 3 ml de cloroformo, se agregaron 35 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Agujas blancas de p.f. 112-12,5°C. Rendimiento: 20%.

Análisis para $C_{15}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 69,49; H 8,10; N 16,22

Hallado%.....C 69,80; H 8,17; N 15,99

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 7.

8.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-bencilhidracina

Por hidrogenación catalítica, con paladio-carbón al 10%, de la hidrazona, disuelta en 40 ml de dimetilformamida. Terminada la reacción, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1), que todavía quedaba mancha de la hidrazona, observándose tres nuevas manchas y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,50. Añadiendo agua, precipitó la hidrazona. Se filtró la mezcla separando la hidrazona y el catalizador y la disolución se evapo-

r6 a sequedad a presi6n reducida, quedando un s6lido que se disolvi6 en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (1-1), y se cromatografi6 en columna, eluyendo con la misma mezcla de disolventes. La fracci6n de Rf 0,50 en capa fina, se evapor6 a sequedad a presi6n reducida y el producto se disolvi6 en 3 ml de cloroformo; se agregaron 20 ml de 6ter de petr6leo y se dej6 en nevera. Polvo blanco esponjoso de p.f. 84-85°C. Rendimiento: 20%.

Análisis para $C_{17}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 73,11; H 6,09; N 15,05

Hallado%.....C 72,84; H 6,06; N 15,16

Espectro infrarrojo: 3220 cm^{-1} (m) tensi6n N-H.

Espectro de resonancia magn6tica nuclear: ver Tabla II n6 8

9.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-feniletil)hidracina

Por hidrogenaci6n catal6tica de la hidrazona con paladio-carb6n al 10%. Terminada la reacci6n se comprob6 por cromatografia en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1) que no quedaba mancha de la hidrazona, observandose tres nuevas manchas y la de la hidracida, que se fij6 en un Rf aproximado de 0,50.

Se purific6 por cristalizaci6n, disolviendo la mezcla de productos en 7 ml de cloroformo y agregando 13 ml de 6ter de petr6leo. En fri6 precipit6 un polvo gris de p.f. 71-73°C. El s6lido retiene catalizador, consiguiendose su separaci6n disolviendo el producto en 5 ml de benceno y filtrando. Se a6adieron a continuaci6n 10 ml de 6ter de petr6leo, y en fri6 precipit6 un polvo blanco de p.f. 120-210°C. Rendimiento: 35%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 73,72; H 6,48; N 14,33

Hallado%.....C 74,00; H 6,37; N 14,31

Espectro infrarrojo: 3333 cm^{-1} (m) tensi6n N-H.

Espectro de resonancia magn6tica nuclear: ver Tabla II n6 9

10.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con paladio-carbón al 10%, disolviendo aquella en 30 ml de dimetilformamida. Terminada la reacción, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1), que todavía quedaba hidrazona en la disolución, observándose cuatro nuevas manchas además de la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,55.

Se purificó por cromatografía en capa preparativa, desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (1-1). La fracción de Rf 0,55 en capa fina, se extrajo, se eluyó con cloroformo, evaporándose a continuación la solución a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 2 ml de cloroformo y se agregaron 10 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 131,5-32°C. Rendimiento: 15%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 73,72; H 6,48; N 14,33

Hallado%.....C 73,95; H 6,72; N 14,35

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 10

11.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-benciletil)hidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico. Tiempo de reacción: 5 horas. Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1) se comprobó, que después de ese tiempo, aún quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron dos nuevas manchas y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,50.

Se purificó disolviendo la mezcla de productos en 6 ml de cloroformo y agregando 16 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 140-40,5°C. Rendimiento: 52%.

Análisis para $C_{19}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 74,26; H 6,84; N 13,68

Hallado%.....C 74,47; H 6,72; N 13,85

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 11

12.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-butil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. La reacción terminó cuando la disolución había consumido la cantidad teórica de hidrógeno. Por cromatografía en capa fina desarrollada en acetonitrilo, se comprobó que no quedaba hidrazona en el medio de reacción, observándose tres nuevas manchas y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,35.

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetonitrilo. La fracción de Rf 0,35 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida, y el producto se disolvió en 7 ml de cloroformo. Se añadieron 45 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Cristales blancos de p.f. 114,5-115°C. Rendimiento: 25%.

Análisis para $C_{14}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 68,57; H 7,55; N 17,14

Hallado%.....C 68,37; H 7,73; N 16,88

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 12

13.- 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. La reacción terminó antes de haber consumido la disolución la cantidad teórica de hidrógeno, comprobándose por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1) que no quedaba hidrazona en el medio de reacción. Se observaron

tres nuevas manchas y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,48.

Se purificó disolviendo la mezcla de productos en 2 ml de cloroformo y agregando 15 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 116-17°C. Se recrystalizó disolviendo el sólido en 1,5 ml de etanol y añadiendo 2 ml de agua. Polvo blanco de p.f. 117-18°C. Rendimiento: 30%.

Análisis para $C_{15}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 70,03; H 7,39; N 16,54

Hallado%.....C 70,24; H 7,19; N 16,60

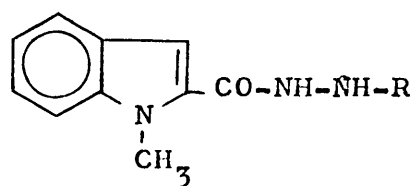
Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla II nº 13

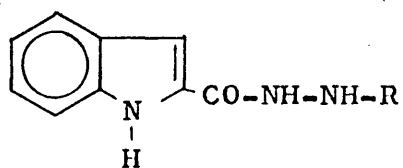
SINTESIS DE 1-[3-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

SINTESIS DE 1-[2-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

En este apartado se resume nuestro trabajo en relación con la síntesis de una serie de 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas de fórmula



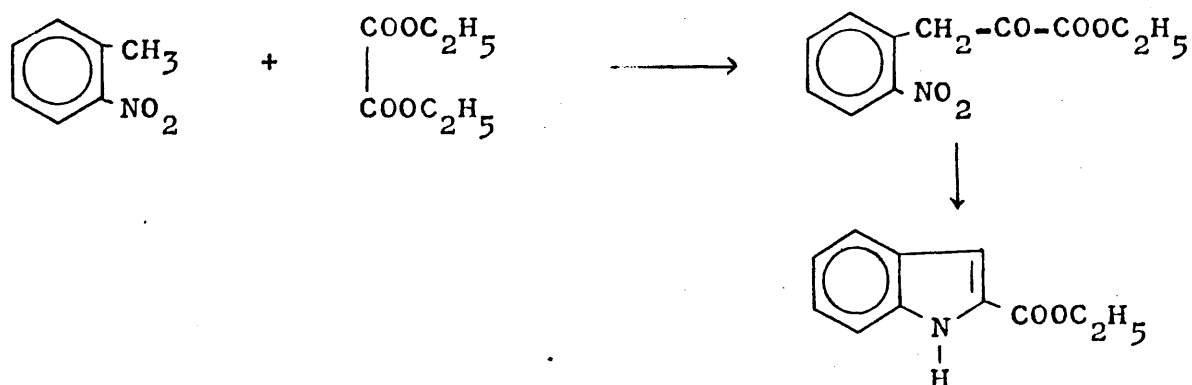
Los métodos usuales para la síntesis de 1-acil-2-alquilhidracinas, ya han sido expuestos en el apartado anterior (pag. 30), cuando se describía la preparación de una serie de 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas. Teniendo en cuenta los posibles métodos para la preparación de 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas, y habiéndose registrado en la bibliografía una serie de hidracidas de fórmula



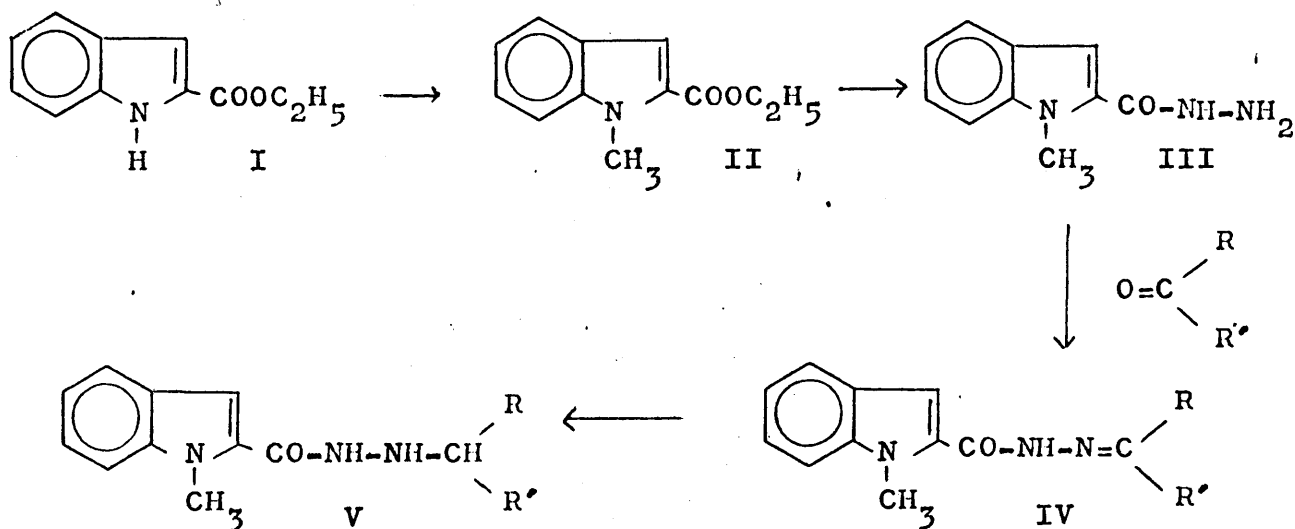
(100), donde se utilizaba para su preparación el procedimiento de tratar las hidracidas de ácido con derivados carbonílicos y, ulterior reducción de las acilhidrazonas resultantes, hemos creído conveniente utilizar también este método para la síntesis de las hidracidas de esta serie.

La preparación de la hidracida del ácido N-metilindol-2-carboxílico, se realizó a partir de N-metilindol-2-carboxilato de etilo, al que llegabamos por transformación del α -indolcar-

boxilato de etilo. Este último compuesto lo hemos preparado por el método de Manner y Moser (117), modificado por M. Bernabé (100), a partir de o-nitrotolueno y oxalato de dietilo con ulterior reducción y ciclación del o-nitrofenilpiruvato de etilo formado en la primera etapa:



Así pues, la síntesis total de la serie se llevó a cabo según el siguiente esquema:



El α -indolcarboxilato de etilo I, se sintetiza rutinariamente en nuestro laboratorio y nos fué suministrado.(100)

La transformación del α -indolcarboxilato de etilo I en N-metilindol-2-carboxilato de etilo II, se ha hecho por el mismo procedimiento utilizado para la preparación del N-metilindol-3-carboxilato de etilo (pag. 51), haciendo reaccionar el indol-2-carboxilato de etilo con t-butoxido potásico u ioduro de metilo en alcohol t-butílico. Manteniendo la reacción a temperatura ambiente y en un tiempo de 1 hora, se obtiene el producto deseado con rendimiento del 88% y pureza analítica y cromatográfica en capa fina.

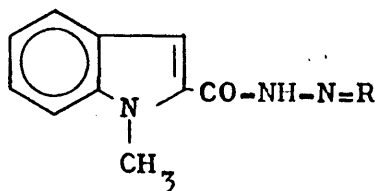
Guiándonos por los resultados obtenidos en la preparación de 3-(N-metilindolil)carbonilhidracina, se ha preparado 2-(N-metilindolil)carbonilhidracina III, calentando el N-metilindol-2-carboxilato de etilo II con un exceso de hidrato de hidracina en n-butanol como medio de reacción, a temperatura de 100°C durante 3 horas. Comparando el tiempo de esta reacción con el necesario para la formación de 3-(N-metilindolil)carbonilhidracina (25 horas), se vé la mayor reactividad del éster con la cadena en la posición 2 del nucleo indólico.

Se obtuvieron rendimientos que oscilaban entre 70 y 75% en producto analítico y cromatográficamente puro. Esta hidracida no se encuentra descrita en la bibliografía.

La condensación de 2-(N-metilindolil)carbonilhidracina III con aldehidos y cetonas, conduce a hidrazonas IV, cuyos p.f. y rendimientos se consignan en la Tabla I.

La preparación de hidrazonas se lleva a cabo de forma análoga a la de las hidrazonas de la serie 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas, suspendiendo la hidracida y un ligero exceso del aldehido ó cetona empleado, en un disolvente adecuado (metanol en todos los casos) con agitación magnética y

71
TABLA I



<u>=R</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Rendimiento%</u>
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	142-43	56
$\begin{array}{c} =\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	169-71	74
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	124-25	63
$\begin{array}{c} =\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	198-99	38
$\begin{array}{c} =\text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	134-35	89
$\begin{array}{c} =\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	159-59,5	50
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	153-54	68
$\begin{array}{c} =\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	226 descomposición	80
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	222-23	68
$\begin{array}{c} =\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$	236-38	83
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	168-69	90
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	136-37	68
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	124-25	54

a temperatura ambiente, durante tiempos que oscilan entre 1 y 48 horas. En alguna reacción se añadió ácido acético para conseguir la reacción completa de la hidracida. El tiempo de reacción para cada caso lo fijamos mediante cromatografías en capa fina sobre Kieselgel GF 25⁴ Merck, desarrolladas en una mezcla de cloroformo-metanol (3-1), por ser ésta una combinación adecuada de disolventes para la suficiente separación en la placa de la hidracida y de cada hidrazona. La purificación de cada producto se ha hecho de forma análoga a la de las hidrazonas de la serie 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas. La cristalización de cada hidrazona se ha realizado disolviéndola en caliente en un disolvente apropiado, del que precipita en frío. En general se han empleado acetonitrilo, metanol, dimetilformamida y etanol-agua a distintas proporciones.

Los compuestos carbonílicos aquí utilizados han sido los mismos que los usados para la preparación de las hidrazonas de la serie 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas (pag. 36).

Las hidrazonas se han obtenido, en general, con buenos rendimientos, no estando ninguna de ellas descrita en la bibliografía.

La reducción de estas hidrazonas se llevó a cabo por hidrogenación catalítica, probándose en primer lugar paladio-carbón al 10% como catalizador y, en los casos en que la reducción no progresaba, utilizando óxido de platino.

Con paladio-carbón como catalizador se obtuvieron las siguientes hidracidas: 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-feniletíl)hidracina, 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-feniletíl)hidracina y 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencil)hidracina.

Para la primera se utilizó etanol como medio de reacción. Las otras dos hidrazonas hubo que disolverlas en dimetilformamida, debido a que en etanol la reducción iba excesivamente lenta y era preciso calentar fuertemente, lo que hacía difícil controlar la reducción.

Utilizando óxido de platino como catalizador, se obtuvieron las siguientes hidracidas:

- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-isopropilhidracina
- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-etilhidracina
- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-pentil)hidracina
- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-ciclohexilhidracina
- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-propilhidracina
- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(3-pentil)hidracina
- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-benciletil)hidracina
- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-butil)hidracina y
- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletal)hidracina.

Todas las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina sobre Kieselgel GF 254 Merck, desarrollándolas en acetónitrilo 6 mezclas de cloroformo-acetónitrilo en distintas proporciones (1-1), (1-2), (2-1) (6-1). La mezcla apropiada para cada reacción se consigna en la descripción particular de cada producto. Las reacciones se cortaban, bien cuando había desaparecido la mancha de la hidrazona de partida, 6 cuando terminaba la absorción de hidrógeno, aunque quedara hidrazona sin reducir, como se comprobó en la reducción de 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-feniletalidén)hidracina, 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencilidén)hidracina y 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-ciclohexilidénhidracina.

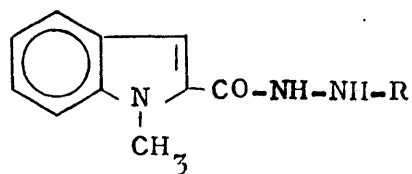
En todas las reacciones se formaron productos secundarios, inestables, que se separaron de la hidracida buscada mediante


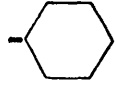





cromatografías en capa preparativa sobre Kieselgel PF 254 Merck, ó en columna sobre Kieselgel 0,05-0,2 mm Merck, desarrolladas ó eluidas, respectivamente, con la misma mezcla de disolventes utilizada para las cromatografías en capa fina. Como producto estable conseguimos aislar una pequeña cantidad de 2-(N-metilindolil) carbonilhidracina en las reducciones de 1-[2-(N-metilindolil) carbonil]-2-(1-feniletidén)hidracina y 1-[2-(N-metilindolil) carbonil]-2-(p-metilbencilidén)hidracina.

El único compuesto que no fué posible reducir fué----- 1-[2-(N-metilindolil) carbonil]-2-bencilidénhidracina. Cuando se probó la hidrogenación catalítica con paladio-carbón al 10% como catalizador, se recuperó la hidrazona de partida y una pequeña cantidad de 2-(N-metilindolil) carbonilhidracina. Si se utilizaba óxido de platino como catalizador ó se intentaba reducir la hidrazona con borohidruro sódico, se recuperaba íntegramente la hidrazona de partida.

Las hidracidas obtenidas, junto con sus p.f. y rendimientos se exponen en la Tabla II, no estando ninguna de ellas descrita en la bibliografía.

TABLA II



<u>-R</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Rendimiento %</u>
-CH-CH_3 CH_3	135-36	40
$\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	113-14	60
$\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ CH_3	103-4	25
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 	113-14	25
	175-76	30
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	143,5-44	34
$\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3$ $\text{CH}_2\text{-CH}_3$	84-87	70
$\text{-CH}_2\text{-}$ 		
-CH-  CH_3	100-2	25
$\text{-CH}_2\text{-}$  -CH_3	129-30	68
$\text{-CH-CH}_2\text{-}$  CH_3	59-60	50
$\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3$ CH_3	105-5,5	46
-CH-  CH_3	112-13	37

PARTO EXPERIMENTAL

Las condiciones en que se han realizado las cromatografías, espectros IR y RMN, se dan en la pág. 47

1.- N-metilindol-2-carboxilato de etilo

Se ha sintetizado a partir del indol-2-carboxilato de etilo (100), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la preparación del N-metilindol-3-carboxilato de etilo, pag. 51.

1,2 g. (0,030 moles) de potasio se disolvieron en 30 ml de alcohol t-butílico. Se añadieron a continuación 4,8 g (0,025 moles) de indol-2-carboxilato de etilo y 3,4 ml (0,054 moles) de ioduro de metilo. La mezcla se agitó magnéticamente durante 1 hora, manteniendo la reacción por encima de 25°C para que no solidificase el alcohol t-butílico.

La solución resultante se evaporó a sequedad a presión reducida, y a continuación se añadieron 50 ml de cloroformo, separándose las sales por filtración. El sólido que se obtuvo, cristalizó de 8 ml de etanol. Cristales amarillos de p.f. 60-61°C. Rendimiento: 88%.

Análisis para $C_{12}H_{13}O_2N$

Calculado%.....C 70,93; H 6,40; N 6,90

Hallado%.....C 70,75; H 6,50; N 6,94

Espectro infrarrojo: Desaparece la banda de tensión N-H presente en el indol-2-carboxilato de etilo (a 3279 cm^{-1} f); 1681 cm^{-1} tensión C=O; 1205 cm^{-1} (f) tensión C-O.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 1.

2.- 2-(N-metilindolil)carbonilhidracina

1 g. (0,0049 moles) de N-metilindol-2-carboxilato de etilo, 10 ml de n-butanol y 10 ml (0,205 moles) de hidrato de

hidracina al 85%, se calentaron en baño de aceite a 100°C durante 3 horas.

La solución se evaporó a sequedad a presión reducida, quedando un sólido rosáceo, que cristalizó de 25 ml de etanol. Polvo blanco brillante de p.f. 156,5-57°C. Rendimiento: 75%. Rf aproximado en cloroformo: 0,09.

Análisis para $C_{10}H_{11}ON_3$

Calculado%.....C 63,49; H 5,82; N 22,22

Hallado%.....C 63,66; H 5,93; N 22,32

Espectro infrarrojo: 3279 (f) y 3175 (m) cm^{-1} tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 2

1-[2-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILIDENHIDRACINAS

Todos los compuestos de este tipo se han obtenido por el siguiente método general:

2 g. (0,010 moles) de 2-(N-metilindolil)carbonilhidracina y 0,014 moles del correspondiente compuesto carbonílico, se suspenden en 20 ml de metanol con agitación magnética para los casos en que no se obtuvo disolución completa, durante un tiempo que osciló entre 1 y 48 horas. En alguna reacción que se indicará en la descripción particular, se añadieron 7 ml de ácido acético.

Para el aislamiento y purificación de las hidrazonas, se siguió el mismo procedimiento utilizado para las de la serie ---
1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidrazinas, pag. 52.

Reacciones efectuadas

Mediante el procedimiento descrito se llevó a cabo la --
síntesis de los siguientes compuestos:

3.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-isonrenilidénhidracina

A partir de acetona. Tiempo de reacción: 4 horas. Polvo blanco, cristalizado de 9 ml de acetonitrilo; p.f. 142-43°C. Rendimiento: 56%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) : 0,88.

Análisis para $C_{13}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 68,12; H 6,55; N 18,34

Hallado%.....C 67,88; H 6,49; N 18,21

Espectro infrarrojo: 3145 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 3

4.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-etilidénhidracina

A partir de acetaldehído recién destilado y añadiéndolo sobre la solución enfriada en baño de hielo. Tiempo de reacción: 1 hora. Agujas blancas brillantes, cristalizadas de 25 ml de metanol; p.f. 169-71°C. Rendimiento: 74%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,81.

Análisis para $C_{12}H_{13}ON_3$

Calculado%.....C 66,97; H 6,04; N 19,53

Hallado%.....C 67,16; H 6,08; N 19,78

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 4.

5.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-pentilidén)hidracina

A partir de metil propil cetona. Se añadieron 7 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 48 horas. Polvo blanco, cristalizado de 10 ml de metanol; p.f. 124-25°C. Rendimiento: 63%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1)=0,82.

Análisis para $C_{15}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 70,03; H 7,39; N 16,34

Hallado%.....C 69,72; H 7,47; N 16,24

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 5

6.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-feniletildén)hidracina

A partir de fenilacetaldehído. Se añadieron 7 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 1 hora. Polvo blanco, cristalizado de 21 ml de acetonitrilo; p.f. 198-99°C. Rendimiento: 38%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) o,92.

Análisis para $C_{18}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 74,22; H 5,84; N 14,43

Hallado%.....C 74,47; H 5,88; N 14,49

Espectro infrarrojo: 3195 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 6

7.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-ciclohexilidénhidracina

A partir de ciclohexanona. Se añadieron 7 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 23 horas. Polvo amarillo, cristalizado de una mezcla de etanol-agua. (55-40)ml; p.f. 134-35°C. Rendimiento: 89%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) o,83.

Análisis para $C_{16}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 71,37; H 7,06; N 15,61

Hallado%.....C 71,09; H 7,15; N 15,31

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 7

8.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-propilidénhidracina

A partir de propionaldehído. Tiempo de reacción: 23 horas. Agujas de color rosa claro, cristalizadas de 8 ml de acetonitrilo; p.f. 159-59,5°C. rendimiento: 50%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): o,86.

Análisis para $C_{13}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 68,12; H 6,55; N 18,34

Hallado%.....C 68,08; H 6,80; N 18,13

Espectro infrarrojo: 3225 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 8

9.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(3-pentilidén)hidracina

A partir de dietil cetona. Tiempo de reacción: 17 horas.
Polvo blanco, cristalizado de una mezcla de etanol-agua (60-15)ml;
p.f. 153-54°C. Rendimiento: 68%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) : 0,90.

Análisis para $C_{15}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 70,03; H 7,39; N 16,34

Hallado%.....C 70,08; H 7,58; N 16,35

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 9

10.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-bencilidénhidracina

A partir de benzaldehído. Tiempo de reacción: 3 horas. Polvo blanco brillante, cristalizado de 37 ml de dimetilformamida;
p.f. 266°C descomposición. Rendimiento: 80%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) : 0,89.

Análisis para $C_{17}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 73,64; H 5,41; N 15,16

Hallado%.....C 73,54; H 5,47; N 15,20

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (d) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 10

11.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-feniletílidén)hidracina

A partir de acetofenona. Se añadieron 7 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 1 hora. Agujas blancas brillantes, cristalizadas de 280 ml de acetonitrilo; p.f. 222-23°C. Rendimiento: 68%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,92.

Análisis para $C_{18}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 74,22; H 5,84; N 14,43

Hallado%.....C 73,96; H 5,81; N 14,30

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 11

12.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencilidén)hidracina

A partir de p-tolualdehído. Tiempo de reacción: 2, $\frac{1}{2}$ horas.
Polvo blanco brillante, cristalizado de 340 ml de metanol; p.f.
236-38°C. Rendimiento: 85%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1):
0,92.

Análisis para $C_{18}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 74,22; H 5,84; N 14,43

Hallado%.....C 74,21; H 5,56; N 14,45

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (d) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 12

13.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-benciletilidén)hidracina

A partir de metil bencil cetona. Tiempo de reacción: 18
horas. Polvo blanco esponjoso, cristalizado de 116 ml de acetoni-
trilo; p.f. 168-69°C. Rendimiento: 90%. Rf aproximado en cloroformo-
metanol (3-1): 0,88.

Análisis para $C_{19}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 74,75; H 6,22; N 13,77

Hallado%.....C 74,68; H 6,31; N 13,73

Espectro infrarrojo: 3165 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 13

14.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-butilidén)hidracina

A partir de metil etil cetona. Tiempo de reacción: 48 ho-
ras. Polvo blanco esponjoso, cristalizado de 30 ml de acetoni-
trilo; p.f. 136-37°C. Rendimiento: 68%. Rf aproximado en cloroformo-
metanol (3-1): 0,90.

Análisis para $C_{14}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 69,13; H 6,99; N 17,28

Hallado%.....C 68,80; H 7,04; N 17,06

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 14

15.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(isopropilhidracina)hidracina

A partir de metil ciclopropil cetona. Tiempo de reacción: 48 horas. Polvo blanco esponjoso, cristalizado de 10 ml de acetonitrilo; p.f. 124-25°C. Rendimiento: 54%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,87.

Análisis para $C_{15}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 70,58; H 6,66; N 16,47

Hallado%.....C 70,37; H 6,56; N 16,45

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla III nº 15

1-[2-(N-METILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

Se obtuvieron por hidrogenación catalítica de las hidrazonas correspondientes, con paladio-carbón al 10%, ó óxido de platino como catalizadores, siguiendo el procedimiento ya descrito para la obtención de las hidracidas 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas pag. 58 (a).

Reacciones efectuadas

Por el procedimiento descrito, se llevó a cabo la síntesis de los siguientes compuestos:

1.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-isopropilhidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. Terminada la absorción de hidrógeno, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1), que no quedaba hidrazona en la disolución, observandose una nueva mancha y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado

de 0,54.

Se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (1-1). La fracción de Rf 0,54 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 3,5 ml de cloroformo, se añadieron 6 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Agujas blancas brillantes de p.f. 135-36°C. Rendimiento: 40%.

Análisis para $C_{13}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 67,53; H 7,36; N 18,18

Hallado%.....C 67,67; H 7,19; N 18,12

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 1

2.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-etilhidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. La reacción (aunque la disolución seguía absorbiendo hidrógeno) se cortó, cuando se había consumido la cantidad teórica, comprobándose previamente por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1) que no quedaba hidrazona en el medio de reacción. Se observaron dos nuevas manchas y la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,50.

Se purificó por cristalización, disolviendo la mezcla de productos en 30 ml de benceno y añadiendo 80 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 113-14°C. El sólido se recrystalizó disolviendolo en 6 ml de cloroformo y agregando 20 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco esponjoso de p.f. 113-14°C. Rendimiento: 60%.

Análisis para $C_{12}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 66,36; H 6,91; N 19,35

Hallado%.....C 66,28; H 6,85; N 19,39

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 2

3.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-pentil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. Terminada la reacción, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1), que no quedaba hidrazona en la disolución. Se observaron tres nuevas manchas y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,57.

Se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (1-1). La fracción de Rf 0,57 en capa fina se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto se disolvió en 3,5 ml de cloroformo. Se agregaron 65 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 103-140°C. Rendimiento: 25%.

Análisis para $C_{15}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 69,49; H 8,10; N 16,21

Hallado%.....C 69,70; H 7,82; N 16,32

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 3

4.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-feniletil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con paladio-carbón al 10%. Cuando la absorción de hidrógeno cesó, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1), que no quedaba hidrazona en la disolución. Se observaron cinco nuevas manchas además de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,68.

Se purificó por cristalización, disolviendo la mezcla de productos en 6 ml de acetonitrilo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 109-110°C. El sólido se disolvió en 3,5 ml de cloroformo, se agregaron 20 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 113-140°C. Rendimiento: 25%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 73,72; H 6,48; N 14,37

Hallado%.....C 73,70; H 6,44; N 14,18

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 4

5.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-ciclohexilhidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. La reacción terminó después de haberse consumido 50 ml en exceso de la cantidad teórica de hidrógeno, comprobándose por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1), que todavía quedaba hidrazona en la disolución. Se observaron además dos nuevas manchas y la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,60.

Se purificó por cristalización, disolviendo la mezcla de productos en 18 ml de cloroformo; se agregaron 82 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. $169-70^{\circ}\text{C}$. El sólido se disolvió en caliente en 20 ml de etanol, precipitando en frío un polvo blanco esponjoso de p.f. $175-76^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 30%.

Análisis para $C_{16}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 70,84; H 7,74; N 15,49

Hallado%.....C 71,05; H 7,84; N 15,49

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 5

6.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-propilhidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. La absorción de hidrógeno cesó después de haberse consumido 30 ml en exceso de la cantidad teórica de hidrógeno. Se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-2), que no quedaba hidrazona en la

disolución. Se observaron dos nuevas manchas y la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,55.

Se purificó por cromatografía en capa preparativa desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1); el producto de Rf 0,55 en capa fina, se eluyó con cloroformo, evaporándose a continuación la solución a sequedad a presión reducida. Se obtuvo un polvo blanco que se disolvió en 12 ml de cloroformo; se añadieron 40 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco esponjoso de p.f. 143,5-44,5°C. Rendimiento: 34%.

Análisis para $C_{13}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 67,53; H 7,35; N 18,18

Hallado%.....C 67,24; H 7,31; N 17,91

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 6

7.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(3-pentil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. Terminada la reacción, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en acetonitrilo, que no quedaba mancha de la hidrazona, observándose únicamente la mancha de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,70.

El producto se purificó por cristalización, disolviéndolo en 7 ml de cloroformo y agregando 50 ml de éter de petróleo. En frío se obtuvieron cristales blancos de p.f. 84-87°C. Rendimiento: 70%.

Análisis para $C_{15}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 69,49; H 8,10; N 16,21

Hallado%.....C 69,43; H 8,11; N 16,32

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 7

8.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-bencilhidracina

No ha sido obtenido el producto. En la hidrogenación

catalítica de la hidrazona con paladio-carbón al 10% como catalizador, se aisló en un 70% un compuesto de p.f. 8360 (descomposición) Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1): 0,76, y cuyo espectro infrarrojo, era idéntico al de la hidrazona de partida. Se aisló también, en pequeña cantidad, un producto cuyo espectro infrarrojo correspondía al de la hidracida 2-(N-metilindolil)carbonilhidracina. En la reacción se obtenían otros compuestos que no pudieron ser identificados.

Si se utilizaba óxido de platino como catalizador, ó se probaba la reducción con hidruro de boro y sodio, se recuperaba íntegramente la hidrazona de partida.

9.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-feniletil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con paladio-carbón al 10%. Terminada la reacción, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (1-1), que no había hidrazona en la disolución, observándose dos nuevas manchas y la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,64.

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (1-1); la fracción de Rf 0,64 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto se disolvió en 4 ml de etanol. Se añadieron 4 ml de agua y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 100-22°C. Rendimiento: 25%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 73,72; H 6,48; N 14,33

Hallado%.....C 73,65; H 6,49; N 14,19

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 9

10.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con pala-

dio-carbón al 10%, disolviendo aquella en 50 ml de dimetilformamida. Terminada la reacción, se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (6-1), que no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron dos manchas, una de las cuales era la de la hidracida, de Rf aproximado 0,77.

Se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (6-1). La fracción de Rf 0,77 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida, y el producto se disolvió en 18 ml de cloroformo. Se añadieron 60 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 129-30°C. Rendimiento: 68%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 73,72; H 6,48; N 14,33

Hallado%.....C 73,94; H 6,43; N 14,44

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 10

11.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-benciletil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. Terminada la reacción, por cromatografía en capa fina desarrollada en acetonitrilo, se observó únicamente la mancha de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,70.

Se purificó por cristalización, disolviendo el producto en 6 ml de cloroformo y agregando 21 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 59-60°C. Rendimiento: 50%.

Análisis para $C_{19}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 74,26; H 6,84; N 13,68

Hallado%.....C 74,18; H 6,70; N 13,72

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 11

12.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(2-butil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido

de platino. Terminada la reacción se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en acetonitrilo, que no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron dos nuevas manchas, una de las cuales era de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,65.

Se purificó por cromatografía en capa preparativa, desarrollándola en acetonitrilo. El producto de Rf 0,65 en capa fina, se eluyó con cloroformo, se evaporó a sequedad a presión reducida y se disolvió en 7 ml de cloroformo. Se añadieron 75 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 105-5,5°C. Rendimiento: 46%.

Análisis para $C_{14}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 68,57; H 7,75; N 17,14

Hallado%.....C 68,38; H 7,52; N 16,96

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 12

13.- 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino. Cuando cesó la absorción de hidrógeno (después de haberse consumido 12 ml en exceso de la cantidad teórica), se comprobó por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), que no quedaba hidrazona en la disolución. Se observaron dos nuevas manchas, una de ellas era la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,53.

Se purificó por cromatografía en capa preparativa desarrollada en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1). El producto de Rf 0,53 en capa fina, se eluyó con cloroformo y se evaporó la solución a sequedad a presión reducida. El sólido que se obtuvo, se disolvió en 45 ml de éter de petróleo en caliente, y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 112-13°C. Rendimiento: 37%.

Análisis para $C_{15}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 70,03; H 7,39; N 16,34

Hallado%.....C 70,05; H 7,49; N 16,48

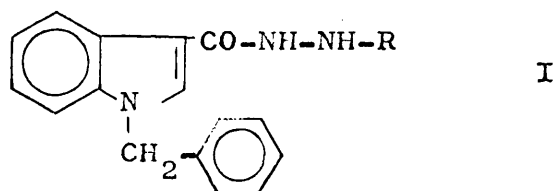
Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla IV nº 13

SINTESIS DE 1-[3-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

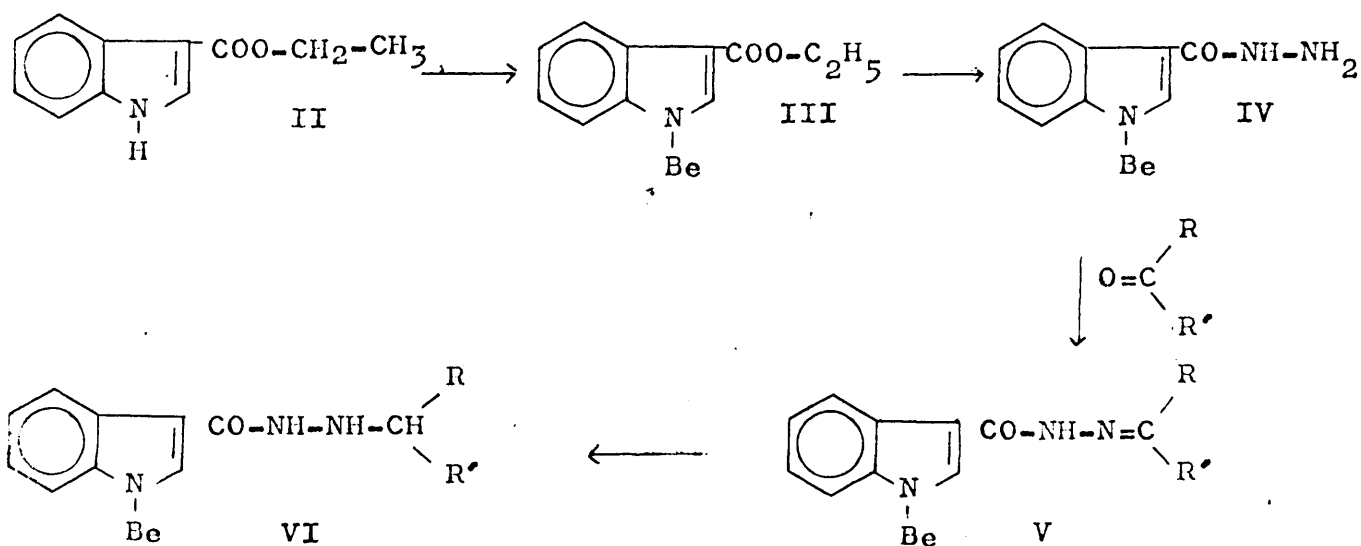
SÍNTESIS DE 1-[3-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

En este apartado resumimos nuestra experiencia en relación a la síntesis de una serie de 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas de fórmula I



Los métodos generales utilizados para la síntesis de 1-acil-2-alquilhidracinas, ya han sido expuestos anteriormente (pag. 30), cuando se describía la preparación de una serie de 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas. Se ha seguido creyendo conveniente utilizar el mismo método 3 (pag. 31) para la síntesis de esta nueva serie de productos.

El esquema de síntesis es el siguiente:



Para la obtención de las hidracidas de esta serie, partimos del indol-3-carboxilato de etilo II, cuya obtención ya se describe en el apartado correspondiente a la síntesis de la serie 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas (pag. 49).

La transformación del indol-3-carboxilato de etilo en N-bencilindol-3-carboxilato de etilo, se ha realizado por el método que Wenkert y col. (116) utilizan para la metilación del indol-3-aldehído, procedimiento usado en este trabajo para la N-metilación del indol-3-carboxilato de etilo (pag. 51 b) e indol-2-carboxilato de etilo (pag. 76), cambiando en este caso el ioduro de metilo por el cloruro de bencilo.

Se hizo reaccionar el éster con un gran exceso de cloruro de bencilo recién destilado y t-butóxido potásico en alcohol t-butílico como medio de reacción. La reacción transcurre a temperatura ambiente y es completa en un tiempo de 21 horas, obteniéndose el producto con un rendimiento del 70%, y con pureza analítica y cromatografía en capa fina. La recrystalización del compuesto solo aumenta medio grado su punto de fusión. El único problema de esta reacción es la eliminación del exceso de cloruro de bencilo, debido a su alto punto de ebullición. El intento de separarlo del N-bencilindol-3-carboxilato de etilo por medio de disolventes, no dió resultado, ya que se arrastraban ambos al mismo tiempo. Hubo que eliminar el cloruro de bencilo evaporándolo a sequedad a presión reducida, calentando fuertemente en baño de aceite. A una presión de 10 mm de mercurio y a temperatura de baño de 130°C, se elimina casi completamente. El N-bencilindol-3-carboxilato de etilo III no se encuentra descrito en la bibliografía.

La transformación de este producto en 3-(N-bencilindolil) carbonilhidracina IV, se ha efectuado calentando el éster III con un exceso de hidrato de hidracina, en n-butanol como medio de reacción, a temperatura de 100°C durante 24 horas. Se obtuvie-

ren rendimientos que oscilaban entre 42 y 69%. La reeristalización del producto elevaba un grado unicamente su punto de fusión. Esta hidracida no se encuentra descrita en la bibliografía.

La condensación de 3-(N-bencilindolil)carbonilhidracina IV, con aldehidos y cetonas, conduce a hidrazonas V, cuyos p.f. y rendimientos se exponen en la Tabla I.

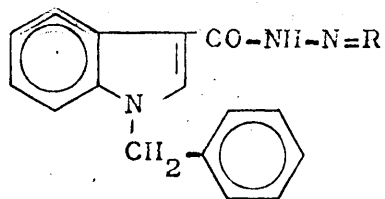
Todos los compuestos de este tipo se prepararon de forma análoga a las hidrazonas de las series 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas (pag. 52) y 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas (pag. 77), suspendiendo la hidracida correspondiente y un ligero exceso del aldehido ó cetona empleado en un disolvente adecuado (metanol en todos los casos), con agitación magnética y a temperatura ambiente, durante tiempos que oscilan entre 1 y 65 horas. En alguna reacción se añadió ácido acético para favorecer la reacción. El tiempo de reacción para cada hidrazona, se fijó mediante cromatografías en capa fina sobre Kieselgel GF 254 Merck, desarrollandolas en una mezcla de cloroformo-metanol (3-1), por ser ésta una combinación adecuada de disolventes para la suficiente separación en la placa de la hidracida e hidrazona correspondiente. La purificación de las hidrazonas se hizo de forma análoga a la de las hidrazonas de las dos series anteriores (pags. 52 y 72). El disolvente empleado para la cristalización de estos productos, ha sido acetonitrilo en todos los casos.

Los compuestos carbonílicos aquí utilizados han sido los mismos que los empleados en la obtención de las dos series de hidrazonas anteriores (pag. 36).

En general las hidrazonas V se obtuvieron con buenos rendimientos. Ninguno de los compuestos que se mencionan en la Tabla I se encuentra descrito en la bibliografía.

La reducción de estas hidrazonas ha presentado dificult-

TABLA I



<u>=R</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Rendimiento%</u>
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	225-26	76
$=\text{CH}-\text{CH}_3$	178-79	90
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	168-69	49
$=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	193-94	50
$=\text{C}_6\text{H}_{11}$	191-93	60
$=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	169-70	70
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	154-55	60
$=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	193-94	82
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	209-10	85
$=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	215,5-16,5	80
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	172-73	55
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	183-84	80
$=\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5$	180-81	70

tades , no tanto en el método de reducción, como en la separación de cada hidracida de los numerosos productos secundarios formados en las reducciones.

La hidrogenación catalítica con paladio-carbón al 10% como catalizador, no dió resultado para la reducción de ninguna hidrazona. Los productos no se desbencilaban, pero tampoco se obtenían las hidracidas.

Mediante hidrogenación catalítica con óxido de platino como catalizador, se prepararon las hidracidas siguientes:

1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencil)hidracina y
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletil)hidracina.
Para ambas reacciones se utilizó una mezcla de etanol-dioxano como medio de reacción, calentando ligeramente para conseguir una disolución más completa de las hidrazonas.

Por reducción de las hidrazonas correspondientes con hidruro de boro y sodio, se obtuvieron las siguientes hidracidas:

1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-isopropilhidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-etilhidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-pentil)hidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-feniletil)hidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-ciclohexilhidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-propilhidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(3-pentil)hidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-feniletil)hidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-benciletil)hidracina
1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-butil)hidracina.

Todas las reducciones se siguieron por cromatografías en capa fina sobre Kieselgel GF 254 Merck, desarrollandolas en mezclas adecuadas de disolventes para la suficiente separación en la placa de cada hidracida y los productos secundarios que se formaban en todas las reacciones. En general se utilizaron mezclas de cloroformo-acetonitrilo (2-1) y cloroformo-acetonitrilo-éter de petróleo (3-5-10), señalándose la mezcla apropiada

para cada reacción en la descripción particular de cada producto.

En las hidracidas obtenidas por hidrogenación catalítica, la desaparición en la placa de la mancha de la hidrazona, coincidía con la cantidad teórica de hidrógeno que debería absorber la mezcla de reacción.

En las reducciones con hidruro de boro y sodio, se llegó a la desaparición completa de la mancha de hidrazona, excepto en la obtención de 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-pentil)hidracina, 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-feniletil)hidracina y 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-feniletil)hidracina, recuperandose en estas reacciones la cantidad de hidrazona que habia quedado sin reducir.

La purificación de las hidracidas de los compuestos secundarios que se formaban, se realizó mediante cromatografías en capa preparativa sobre Kieselgel PF 254 Merck, ó en columna sobre Kieselgel 0,05-0,2 mm Merck, desarrolladas ó eluidas, respectivamente, con las mismas mezclas de disolventes utilizadas para las cromatografías en capa fina. Los productos así purificados, cristalizaron de los disolventes adecuados, indicados en la descripción particular de cada producto. En general, se utilizaron mezclas de cloroformo-éter de petróleo y benceno-éter de petróleo en distintas proporciones.

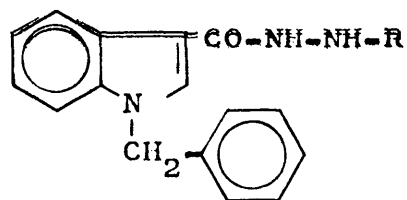
La única hidracida que no fué posible obtener por estos métodos fué la 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-bencilhidracina. En la hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino como catalizador, se recuperó el 60% de la hidrazona. En la reacción se formaron otros productos, que aunque podían ser aislados por cromatografía en capa preparativa desarrollada en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (5-1), sus espectros infrarrojos y de resonancia magnética nuclear, no dieron información clara sobre su identidad.

La reducción de la hidrazona con hidruro de boro y sodio

se probó en etanol e isopropanol como medios de reacción, y se realizaron distintas pruebas a diversas temperaturas (30, 40, 45, 50 y 60 °C). En todas ellas se recuperó casi íntegramente la hidrazona, además de otros productos inestables, que no fue posible identificar.

Las hidracidas obtenidas, sus p.f. y rendimientos, se exponen en la Tabla II. Ninguna de ellas se encuentra descrita en la bibliografía.

TABLA II



<u>-R</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Rendimiento %</u>
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	134-35	20
$\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	137,5-38,5	32
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	115,5-16	14
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	143,5-44	37
Cyclohexyl	154,5-55	80
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	126-27	17
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	128-29	40
$\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	—	—
$\begin{array}{c} \text{-CH-C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	—	5
$\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	108-9	11
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	148-49	76
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	143-44	40
$\begin{array}{c} \text{-CH-Cyclopropyl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	161-61,5	13

PARTE EXPERIMENTAL

Las condiciones en que se han realizado las cromatografías, espectros IR y RMN, se exponen en la pag. 47.

1.- N-bencilindol-3-carboxilato de etilo (116)

Se ha sintetizado a partir del indol-3-carboxilato de etilo (pag. 49) por el siguiente procedimiento:

0,30 g. (0,007 moles) de potasio se disolvieron en 15 ml de alcohol t-butílico. A continuación se añadió 1 g. (0,005 moles) de indol-3-carboxilato de etilo, 4,55 g. (0,036 moles) de cloruro de bencilo, y la mezcla se agitó magnéticamente durante 21 horas.

La mezcla de reacción se evaporó hasta casi sequedad a presión reducida, y se añadieron 5 ml de cloroformo. Se separaron las sales por filtración, se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida, y se añadieron 30 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un sólido blanco de p.f. 84,5-85°C. Rendimiento: 70%. Recristalizando de 23 ml de etanol, se obtuvieron agujas blancas de p.f. 85-85,5°C. Rendimiento: 47%. Rf aproximado en cloroformo: 0,75.

Análisis para $C_{18}H_{17}O_2N$

Calculado%.....C 77,42; H 6,09; N 5,01

Hallado%.....C 77,37; H 6,09; N 5,28

Espectro infrarrojo: Desaparece la banda de tensión N-H presente en el indol-3-carboxilato de etilo (3226 cm^{-1} f); 1681 cm^{-1} f tensión C=O.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 1

2.- 3-(N-bencilindolil)carbonilhidracina

0,50 g. (0,0018 moles) de N-bencilindol-3-carboxilato de etilo, 5 ml de alcohol n-butilico y 5 ml (0,102 moles) de hidrato de hidracina al 85%, se calentaron en baño de aceite a 100°C durante 24 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en caliente en 10 ml de etanol y se dejó en nevera, precipitando un polvo blanco de p.f. 145-46°C. Rendimiento: 63%. Recristalizado de 5 ml de etanol, se obtuvo en frío un polvo blanco de p.f. 146-47°C. Rendimiento: 42%. Rf aproximado en cloroformo: 0,10. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) : 0,40.

Análisis para $C_{16}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 72,45; H 5,66; N 15,85

Hallado%.....C 72,57; H 5,69; N 15,66

Espectro infrarrojo: 3333 y 3279 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla Tabla V nº 2.

1-[3-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILIDENHIDRACINAS

Todos los compuestos de este tipo se han obtenido por el siguiente método general:

2 g. (0,0075 moles) de 3-(N-bencilindolil)carbonilhidracina y 0,010 moles del correspondiente compuesto carbonílico, se suspenden en unos 80 ml de metanol, con agitación magnética en los casos en que no se obtenga disolución completa, durante un tiempo que oscila entre 1 y 65 horas. En alguna reacción, que se indicará en la descripción particular, se añadieron 5 ml de ácido cítrico. En los casos en que precipita la hidrazona, se filtra y lava con metanol. Cuando la hidrazona queda parcial o totalmente disuelta en el medio de reacción, se evapora la disolución a sequedad a presión reducida. En ambos casos los productos cristalizan normalmente de metanol o acetonitrilo.

Reacciones efectuadas

Mediante el procedimiento descrito se llevó a cabo la preparación de los siguientes compuestos:

3.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-isopropilidénhidracina

A partir de acetona. Tiempo de reacción: 18 horas. Polvo blanco, recrystalizado de 180 ml de acetonitrilo, p.f. 224-250°C. Rendimiento: 82%. Recrystalizado de 90 ml de acetonitrilo, se obtuvo un polvo blanco de p.f. 225-260°C. Rendimiento: 76%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) : 0,88.

Análisis para $C_{19}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 74,75; H 6,23; N 13,77

Hallado%.....C 75,02; H 6,30; N 14,06

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 3

4.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-etilidénhidracina

A partir de acetaldehído recién destilado y añadiéndolo sobre la solución enfriada en baño de hielo. Tiempo de reacción: 30 horas. Polvo blanco de p.f. 178-790°C. Recrystalizado de 60 ml de acetonitrilo. Polvo blanco de p.f. 178-790°C. Rendimiento: 90%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,80.

Análisis para $C_{18}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 74,23; H 5,84; N 14,43

Hallado%.....C 74,44; H 5,77; N 14,73

Espectro infrarrojo: 3205 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 4

5.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-pentilidén)hidracina

A partir de metil propil cetona. Tiempo de reacción:

65 horas. Polvo blanco cristalizado de 100 ml de acetonitrilo; p.f. 168-69°C. Rendimiento: 49%. Recristalizado de 50 ml de acetonitrilo, se conservó el p.f. del mismo, bajando el rendimiento a 41%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,89.

Análisis para $C_{21}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 75,67; H 6,90; N 12,61

Hallado%.....C 75,85; H 7,09; N 12,70

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 5

6.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-feniletilidén)hidracina

A partir de fenilacetaldehído. Se añadieron 5 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 3 horas. Polvo blanco, cristalizado de 70 ml de acetonitrilo; p.f. 193-94°C. Rendimiento: 50%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,93.

Análisis para $C_{24}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 78,47; H 5,72; N 11,44

Hallado%.....C 78,50; H 5,74; N 11,47

Espectro infrarrojo: 3120 cm^{-1} (d) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 6

7.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-ciclohexilidénhidracina

A partir de ciclohexanona. Tiempo de reacción: 65 horas. Polvo blanco esponjoso, cristalizado de 100 ml de acetonitrilo, p.f. 190-92°C. Rendimiento: 66%. Recristalizado de 90 ml de acetonitrilo. Polvo blanco de p.f. 191-93°C. Rendimiento: 60%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,90

Análisis para $C_{22}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 76,52; H 6,66; N 12,20

Hallado%.....C 76,45; H 6,82; N 12,03

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 7

8.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-propilidénhidracina

A partir de propionaldehído. Tiempo de reacción: 15 horas. Agujas blancas brillantes, cristalizadas de 60 ml de acetonitrilo; p.f. 169-70°C. Rendimiento: 70%. Recristalizado de 40 ml de acetonitrilo, conservó el mismo p.f. Rendimiento: 62%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,80.

Análisis para $C_{19}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 74,75; H 6,23; N 13,77

Hallado%.....C 75,04; H 6,32; N 13,77

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (d) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 8

9.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(3-pentilidén)hidracina

A partir de dietil cetona. Tiempo de reacción: 21 horas. Agujas blancas brillantes, cristalizadas de 50 ml de metanol; p.f. 154-55°C. Rendimiento: 60%. Recristalizado de 45 ml de acetonitrilo, conservó el mismo p.f.. Rendimiento: 41%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,97.

Análisis para $C_{21}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 75,67; H 6,90; N 12,61

Hallado%.....C 75,97; H 6,99; N 12,82

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 9

10.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-bencilidénhidracina

A partir de benzaldehído. Se añadieron 5 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 1 hora. Polvo blanco esponjoso, cristalizado de 90 ml de acetonitrilo; p.f. 193-94°C. Rendimiento: 82%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,86.

Análisis para $C_{23}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 78,18; H 5,38; N 11,89

Hallado%.....C 77,98; H 5,43; N 11,93

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (d) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 10

11.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-feniletildén)hidracina

A partir de acetofenona. Se añadieron 5 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 1 hora. Polvo blanco esponjoso, cristalizado de 240 ml de acetonitrilo; p.f. $209-100^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 85%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,88.

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ON}_3$

Calculado%.....C 78,47; H 5,72; N 11,34

Hallado%.....C 78,56; H 5,90; N 11,60

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 11

12.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencilidén)hidracina

A partir de p-tolualdehído. Se añadieron 5 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 2 horas. Polvo blanco, cristalizado de 600 ml de acetonitrilo; p.f. $215,5-16,5^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 80%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,82.

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ON}_3$

Calculado%.....C 78,20; H 5,72; N 11,44

Hallado%.....C 78,50; H 5,88; N 11,56

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (d) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 12

13.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-feniletildén)hidracina

A partir de metil bencil cetona. Tiempo de reacción: 21 horas. Agujas blancas brillantes, cristalizadas de 80 ml de acetonitrilo; p.f. $172-73^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 55%. Rf aproximado en clo-

roformo-metanol (3-1): 0,83.

Análisis para $C_{25}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 78,74; H 6,03; N 11,02

Hallado%.....C 78,50; H 6,03; N 11,10

Espectro infrarrojo: 3125 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 13

14.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-butilidén)hidracina

A partir de metil etil cetona. Tiempo de reacción: 21 horas. Agujas blancas brillantes, cristalizadas de 80 ml de acetonitrilo; p.f. 183-84°C. Rendimiento: 80%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,87.

Análisis para $C_{20}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 75,23; H 6,58; N 13,16

Hallado%.....C 75,41; H 6,63; N 13,40

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 14

15.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletidén)hidracina

A partir de metil ciclopropil cetona. Se añadieron 5 ml de ácido acético. Tiempo de reacción: 16 horas. Agujas blancas brillantes, cristalizadas de 70 ml de acetonitrilo; p.f. 180-81°C. Rendimiento: 70%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,77.

Análisis para $C_{21}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 76,13; H 6,34; N 12,69

Hallado%.....C 75,96; H 6,41; N 12,97

Espectro infrarrojo: 3145 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla V nº 15

1- [3-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL] -2-ALQUILHIDRACINAS

Se obtuvieron por alguno de los métodos siguientes:

a) Hidrogenación catalítica de hidrazonas.

1 g. de la correspondiente 1-[3-(N-bencilindolil)carbonyl]-2-alquilidénhidracina se suspende en 50 ml de etanol y 10 ml de dioxano; se añade 0,1 g. de óxido de platino y el conjunto se somete a hidrogenación a presión ordinaria y temperatura ambiente. Terminada la reacción, se separa el catalizador por filtración, y se evapora la solución a sequedad a presión reducida. La hidracida se purifica por cromatografía en capa preparativa 6 en columna y se cristaliza a continuación.

b) Reducción de hidrazonas con borohidruro sódico.

0,005 moles de la correspondiente 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracina, se suspenden en una mezcla de 30 ml de etanol y 3 ml de agua. A continuación se añaden 0,015 moles de borohidruro sódico con agitación magnética a temperatura ambiente, de modo que la adición se realice en unos 10 a 15 minutos.

Las reacciones se siguen por cromatografías en capa fina, y cuando se comprueba que la mancha de hidrazona ha desaparecido ó no se debilita con el tiempo, se añaden 5 ml de ácido acético, para destruir el exceso de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se lleva hasta pH=11 con solución de hidróxido sódico y a continuación se agregan unos 30 ml de cloroformo. Se separa la fase orgánica, evaporandose a sequedad a presión reducida, y a continuación se purifica la hidracida, según se indica en cada reacción particular.

Reacciones efectuadas

Mediante alguno de los procedimientos descritos se llevó a cabo la preparación de los siguientes compuestos:

1.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-isopropilhidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico. Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), se comprobó que a las 23 horas de haber comenzado la reacción, no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron cinco nuevas manchas y la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,45.

La mezcla de productos se cromatografió en columna, eluyendo con una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1). La fracción de Rf 0,45 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 35 ml de cloroformo, se agregaron 20 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Sólido blanco esponjoso de p.f. 134-35°C, que se mantuvo constante después de tres recristalizaciones sucesivas. Rendimiento: 20%.

No se consiguió un microanálisis correcto, pero tanto el espectro infrarrojo (3226 cm^{-1} m tensión N-H), como el de resonancia magnética nuclear (ver Tabla VI nº 1), correspondían a la hidracida buscada.

2.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-etilhidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico. Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), se comprobó que a las 2 horas de haber comenzado la reacción no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron tres nuevas manchas y la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,27.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa, desarrollada en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1). Se aisló la mancha de Rf 0,27, se eluyó con cloroformo, avaporandose a continuación la solución a sequedad a presión reducida, y el producto se disolvió en 7 ml de cloroformo. Se añadieron 20 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 137,5-38,5°C. Rendimiento: 32%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 74,06; H 6,48; N 14,36

Hallado%.....C 74,15; H 6,46; N 14,29

Espectro infrarrojo: 3300 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 2

3.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-pentil)hidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico. Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), se comprobó que a las 4 horas de haber comenzado la reacción, la mancha de la hidrazona quedaba sobre la placa con intensidad débil, y no disminuía con el tiempo. Se observaron dos nuevas manchas, una de las cuales era la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,50.

La mezcla de productos se cromatografió en columna, eluyendo con una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1). La fracción de Rf 0,50 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 3 ml de cloroformo, se añadieron 35 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Láminas blancas de p.f. 114,5-115°C. El producto se recristalizó disolviendolo en 3 ml de cloroformo, se agregaron 35 ml de éter de petróleo y en frío se obtuvieron láminas blancas de p.f. 115,5-16°C. Rendimiento: 14%.

Análisis para $C_{21}H_{25}ON_3$

Calculado%.....C 75,22; H 7,46; N 12,53
 Hallado%.....C 75,39; H 7,25; N 12,27
 Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.
 Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 3

4.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-feniletil)hidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), comprobándose que a la media hora de haber comenzado la reacción, la mancha de la hidrazona quedaba sobre la placa con intensidad débil, y no se debilitaba más con el tiempo. Se observaron dos nuevas manchas, una de las cuales era de la hidracina que se fijó en un Rf aproximado de 0,53.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollada en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1). Se aisló la mancha de Rf 0,53, se eluyó con cloroformo, evaporándose a continuación la solución a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 22 ml de cloroformo; se añadieron 150 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. $143,5-44^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 37%.

Análisis para $C_{24}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 78,04; H 6,23; N 11,38
 Hallado%.....C 77,96; H 6,13; N 11,51
 Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-H.
 Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 4

5.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-ciclohexilhidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico. Siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), se comprobó que a

Los 20 minutos de haber comenzado la reacción, no quedaba mancha de la hidrazona, observándose tres nuevas manchas además de la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,50.

La mezcla de productos se cromatografió en columna eluyendo con una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1). La fracción de Rf 0,50 en capa fina, se evaporó a sequedad a presión reducida, el producto se disolvió en 13,5 ml de cloroformo. Se añadieron 20 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco esponjoso de p.f. 154-55°C. A pesar de que el espectro de resonancia magnética nuclear correspondía a la hidracida buscada, el microanálisis hallado no era correcto, correspondiendo al compuesto deseado con 1/2 molécula de cloroformo de cristalización. El producto se recrystalizó disolviéndolo en 35 ml de benceno, y añadiendo 30 ml de éter de petróleo. En frío se obtuvieron agujas blancas de p.f. 154,5-55°C. Rendimiento: 80%.

Análisis para $C_{22}H_{25}ON_3$

Calculado%.....C 76,08; H 7,20; N 12,13

Hallado%.....C 75,79; H 7,24; N 11,83

Espectro infrarrojo: 3333 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 5

6.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-propilhidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico.

La reacción se siguió por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), comprobándose que a los 60 minutos de haber comenzado la reacción, no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron cuatro nuevas manchas, además de la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,37.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo

lo (2-1). Se aisló la mancha de R_f 0,37, se eluyó con cloroformo, evaporándose a continuación la solución a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 26 ml de cloroformo; se añadieron 120 ml de éter de petróleo, y se dejó en nevera. Polvo blanco cristalino de p.f. 126-27°C. Rendimiento: 17%.

Análisis para $C_{19}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 74,26; H 6,84; N 13,68

Hallado%.....C 74,45; H 6,91; N 13,95

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 6

7.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(3-pentil)hidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico.

La reacción se siguió por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), comprobándose que a los 40 minutos de haber comenzado la reacción, no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron cuatro nuevas manchas además de la de la hidracina que se fijó en un R_f aproximado de 0,60.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa, desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1). Se aisló la mancha de R_f 0,60, se eluyó con cloroformo, y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 12 ml de cloroformo; se agregaron 48 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Agujas blancas de p.f. 128-29°C. Rendimiento: 40%.

Análisis para $C_{21}H_{25}ON_3$

Calculado%.....C 75,25; H 7,46; N 12,53

Hallado%.....C 74,97; H 7,41; N 12,39

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 7

8.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-bencilhidracina

No ha sido obtenido el producto. En la reducción catalítica de la hidrazona con óxido de platino como catalizador, se obtuvieron mezclas de compuestos difíciles de separar, que no pudieron caracterizarse.

La reducción de la hidrazona con hidruro de boro y sodio, se probó en etanol e isopropanol como medios de reacción, y a distintas temperaturas. En todas las reacciones se obtuvo un compuesto de p.f. 193-94°C (p.f. de la hidrazona 193-94°C), Rf 0,46 en cloroformo-trietilamina (4-1), Rf 0,63 en cloroformo-acetonitrilo (2-1), que coinciden con los respectivos Rf de la hidrazona en ambas mezclas de disolventes. El espectro IR de este compuesto es idéntico al de la hidrazona de partida.

Se obtuvieron también otros compuestos inestables que no pudieron caracterizarse.

9.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-feniletíl)hidracina

Por reducción de la hidrazona con hidruro de boro y sodio. Siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se observaron a las 4 horas de haber comenzado la reacción, dos manchas fuertes, una de las cuales era de la hidrazona, cuya intensidad no disminuía con el tiempo, y la otra de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,63.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa, desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (5-1). Se aisló la mancha de Rf 0,63, se eluyó con cloroformo, y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en 16 ml de cloroformo, se agregaron 130 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco. Rendimiento: 5%.

El microanálisis no se ha conseguido correcto, pero tanto el espectro infrarrojo (3279 cm^{-1} m tensión N-H), como el espectro de resonancia magnética nuclear (ver Tabla VI nº 9), corresponden a la hidracida buscada.

10.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino como catalizador. La reacción terminó cuando se había consumido la cantidad teórica de hidrógeno. La hidrazona que quedó sin reducir, y estaba sin disolver en el medio de reacción, se filtró juntamente con el catalizador. En la solución se observó, por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo-éter de petróleo (3-5-10), tres manchas, además de la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,68.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo-éter de petróleo (3-5-10). Se aisló la mancha de Rf 0,68, se extrajo con cloroformo, y a continuación se evaporó la solución a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en 7,5 ml de cloroformo y se añadieron 27 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. $90-91^{\circ}\text{C}$. El sólido se recristalizó disolviéndolo en 35 ml de benceno, se agregaron 30 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. $108-92^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 11%.

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ON}_3$

Calculado%.....C 78,04; H 6,23; N 11,38

Hallado%.....C 77,77; H 6,21; N 11,16

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 10.

11.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-benciletil)hidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruo sódico.

-Siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), se comprobó que a las 3 horas de haber comenzado la reacción, no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron dos nuevas manchas además de la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,53.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollada en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1). Se aisló la mancha de Rf 0,53, se eluyó con cloroformo, y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido se cristalizó disolviéndolo en 35 ml de cloroformo y agregando 110 ml de éter de petróleo. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 148-49°C. Rendimiento: 76%.

Análisis para $C_{25}H_{25}ON_3$

Calculado%.....C 78,33; H 6,52; N 10,96

Hallado%.....C 78,30; H 6,61; N 10,93

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 11

12.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-butil)hidracina

Por reducción de la hidrazona con borohidruro sódico. Siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), se comprobó que a los 45 minutos de haber empezado la reacción no quedaba mancha de hidrazona. Se observaron dos nuevas manchas además de la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,45.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollada en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (2-1), aislandose la mancha de Rf 0,45. Se extrajo con cloroformo y se evaporó la solución a sequedad a presión reducida. El sólido se disolvió en 6 ml de cloroformo, se añadieron 32 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 143-44°C. Rendimiento: 40%.

Análisis para $C_{20}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 74,76; H 7,16; N 13,08

Hallado%.....C 74,69; H 7,20; N 12,97

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 12

13.- 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletil)hidracina

Por hidrogenación catalítica de la hidrazona con óxido de platino como catalizador. La reacción terminó cuando se había consumido la cantidad teórica de hidrógeno. Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo-éter de petróleo (3-5-10), se comprobó que no quedaba mancha de la hidrazona, observándose dos nuevas manchas, una de las cuales era la de la hidracina que se fijó en un Rf aproximado de 0,50.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo-éter de petróleo (3-5-10), aislandose la mancha de Rf 0,50. Se extrajo con cloroformo y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido se disolvió en 10 ml de cloroformo, se añadieron 25 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Sólido blanco de p.f. 157-58°C. Este sólido se recristalizó disolviendolo en 6 ml de cloroformo y agregando 25 ml de éter de petróleo. En frío se obtuvo un polvo blanco cristalino de p.f. 161-61,5°C. Rendimiento: 13%.

Análisis para $C_{21}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 75,67; H 6,90; N 12,61

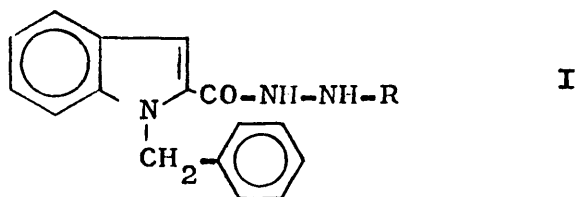
Hallado%.....C 75,71; H 6,86; N 12,47

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VI nº 13

SINTESIS DE 1-[2-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

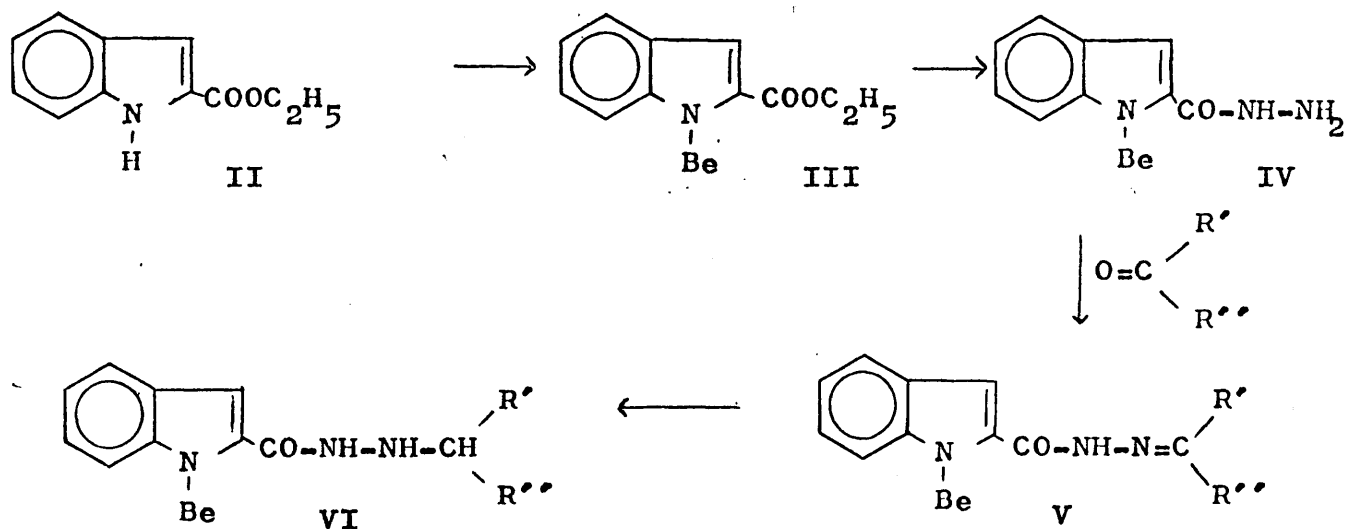
Resumimos aquí nuestro trabajo sobre la síntesis de una serie de 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alkilhidracinas de fórmula I



Para la síntesis de esta serie de hidracidas, se empleó el método utilizado para las hidracidas de las tres series anteriores, es decir, el tratamiento de la hidracida correspondiente con derivados carbonílicos y posterior reducción de las acilhidrazonas resultantes (método 3 pag, 31).

La preparación de la hidracida se realizó a partir del N-bencilindol-2-carboxilato de etilo, al que se llega por transformación del α -indolcarboxilato de etilo. Este último compuesto se sintetiza rutinariamente en nuestro laboratorio y nos fué suministrado (100).

El esquema de síntesis seguido ha sido el siguiente:



SINTESIS DE 1-[2-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS

El N-bencilindol-2-carboxilato de etilo (III, lo preparan Namis y col (118) por síntesis de Fischer, obteniendo un producto con p.f. 60-61°C y rendimiento del 50%. Considerando que esta síntesis era bastante complicada, hemos preparado el éster N-bencilado III a partir del indol-2-carboxilato de etilo II. Primeramente se intentó la bencilación por el método que Wenkert (116) utiliza para la metilación del indol-3-aldehído, que es el procedimiento utilizado por nosotros para metilar el indol-3-carboxilato de etilo (pag. 51), el indol-2-carboxilato de etilo (pag. 76) y para bencilar el indol-3-carboxilato de etilo (pag. 99), cambiando en este último caso el ioduro de metilo por el cloruro de bencilo.

Hacíamos reaccionar el indol-2-carboxilato de etilo II con cloruro de bencilo y t-butoxido potásico en alcohol t-butilico a temperatura ambiente. Siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina sobre Kieselgel GF 254 Merck, desarrollandola en cloroformo, comprobabamos que a las 19 horas había reaccionado totalmente el éster de partida II, pero aparecían numerosos productos además del N-bencil éster III. De la mezcla de compuestos, por sucesivas recristalizaciones, obteníamos el producto buscado, con p.f. 51-52°C, y rendimientos que oscilaban entre 5 y 15%. Debido, pues, a la dificultad de obtener por este procedimiento el éster N-bencilado III puro y con rendimiento aceptable, hemos empleado el método que Kalir y Szara (119) utilizan para la bencilación del indol-3-aldehído, por reacción del indol-2-carboxilato de etilo II con cloruro de bencilo y carbonato potásico anhidro en dimetilformamida, manteniendo la mezcla de reacción entre 135-140°C, durante 1 $\frac{1}{2}$ horas. Obteníamos así el éster N-bencilado III con un rendimiento del 50% y p.f. 61,5-62,5.

La transformación de este producto en la 2-(N-bencilindolil)carbonilhidracina IV, la efectuamos calentando el éster III

con un exceso de hidrato de hidracina, en n-butanol como medio de reacción, a temperatura de 100°C durante 3 horas. Obtuvimos la hidracida IV con p.f. 180-81°C y rendimientos que oscilaban entre 70 y 80%. Este compuesto no se encuentra descrito en la bibliografía.

La condensación de 2-(N-bencilindolil)carbonilhidracina IV con aldehidos y cetonas, conduce a hidrazonas V, cuyos p.f. y rendimientos se exponen en la Tabla I.

La preparación de estas hidrazonas se lleva a cabo de forma análoga a la de las otras series, suspendiendo la hidracida y un ligero exceso del aldehido ó cetona empleado, en un disolvente apropiado, con agitación magnética y a temperatura ambiente, durante tiempos que oscilan entre 25 minutos y 24 horas. Los compuestos carbonílicos utilizados han sido los mismos que los empleados en las otras series de hidrazonas (pag. 36).

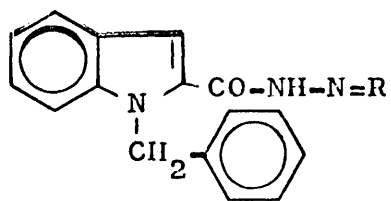
El tiempo de reacción para cada una de ellas, se fijó mediante cromatografía en capa fina sobre Kieselgel GF 254 Merck, desarrollando en mezclas de cloroformo-acetonitrilo (2-1) ó cloroformo-metanol (3-1), indicando la adecuada para cada una de las hidrazonas en la descripción particular de cada producto.

El único problema que presenta la obtención de hidrazonas es encontrar el medio de reacción adecuado. Si se utiliza metanol, la condensación de la hidracida IV con los derivados carbonílicos no es completa, recuperándose hidracida en todas las reacción, lo que hace bajar considerablemente los rendimientos.

Empleando una mezcla de metanol-ácido acético, conseguimos obtener las hidrazonas siguientes:

- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-ciclohexilidénhidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(1-feniletildén)hidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(p-metilbencilidén)hidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(1-benciletildén)hidracina.

TABLA I



<u>=R</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Rendimiento%</u>
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	151,5-52,5	65
$=\text{CH}-\text{CH}_3$	225-26	79
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	112-13	74
$=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	182-83	75
$=\text{C}_6\text{H}_{11}$	174-75	53
$=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	182-83	74
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	120-21	62
$=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	217-18	86
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	197,5-98	76
$=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	214-14,5	80
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	131-32	63
$=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	151,5-52,5	54
$\begin{array}{c} =\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	155-56	90

Las demás hidrazonas de esta serie, que se intentaron en ese medio de reacción, se obtuvieron mezcladas con la hidracida IV, por lo que buscamos un disolvente que desplazara la reacción más favorablemente a la formación de hidrazonas. Empleamos benceno seco sobre sodio y así obtuvimos las siguientes hidrazonas:

- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-pentilidén)hidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-feniletilidén)hidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-propilidénhidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-bencilidénhidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-butilidén)hidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletilidén)hidracina.

Hubo, sin embargo, tres hidrazonas para las que ese medio de reacción no fué suficiente para la reacción total de la hidracida con los correspondientes compuestos carbonílicos, por lo que utilizamos para su obtención benceno seco sobre sodio y tamiz molecular Fluka tipo 3Å, capaz de retener el agua formada en la reacción y desplazar el equilibrio hacia la formación de hidrazona. Las tres hidrazonas así obtenidas han sido:

- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-isopropilidénhidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-etilidénhidracina
- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(3-pentilidén)hidracina.

Las hidrazonas se han obtenido con buenos rendimientos, no estando ninguna de ellas descrita en la bibliografía.

La reducción de todas las hidrazonas se llevó a cabo con hidruro de boro y sodio, utilizando etanol-agua como medio de reacción, y con agitación magnética, durante tiempos que oscilaban entre 10 y 45 minutos. El hidruro de boro y sodio se añadía sobre la mezcla hidrazona-etanol-agua calentada ligeramente, continuando después la reducción a temperatura ambiente.

Las reacciones se seguían por cromatografía en capa fina sobre Kieselgel GF 254 Merck, desarrollada en mezclas de clo-

roformo-acetonitrilo (2-1) y cloroformo-acetonitrilo (5-1), (indicamos la adecuada para cada reacción en la descripción particular de cada hidracida), cortando la reducción cuando habia desaparecido la mancha de la hidrazona, como ocurría en la obtención de:

- 1 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-isopropilhidracina
 - 2 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-etilhidracina
 - 3 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(2-pentil)hidracina
 - 4 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(2-feniletil)hidracina
 - 5 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-ciclohexilhidracina
 - 6 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-propilhidracina
 - 7 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(3-pentil)hidracina
 - 8 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(1-benciletil)hidracina
 - 9 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(2-butil)hidracina
 - 10 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(1-ciclopropiletil)hidracina
- 6 cuando ésta no se debilitaba con el tiempo, como ocurría en la obtención de:

- 11 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(1-feniletil)hidracina
- 12 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-(p-metilbencil)hidracina

La obtención de las hidracidas de esta serie supuso menos dificultades que las de las otras tres series anteriores, pues aunque se formaban tambien productos secundarios en la mayoría de las reducciones, era posible separarlos por cristalización, como ocurre en la obtención de las hidracidas 1,3,5, 6,7,8,9,10. Solamente hubo que purificar por cromatografía en capa preparativa sobre Kieselgel PF 254 Merck, desarrollada en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (5-1) las hidracidas 2,4,11 y 12.

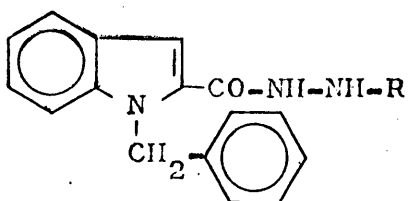
El único producto que no se ha obtenido, ha sido la 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil] -2-bencilhidracina. En la reducción con hidruro de boro y sodio de la hidrazona correspondiente, recuperamos el 66% del producto de partida, obteniendo ade-

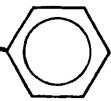
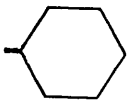


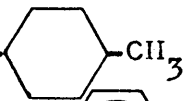


- más, otros 3 compuestos en pequeña cantidad e inestables.

La hidrogenación catalítica con paladio-carbón al 10% ú óxido de platino como catalizadores, tampoco dió resultado.

Las hidracidas obtenidas, sus p.f. y rendimientos se exponen en la Tabla II. Ninguna de ellas se encuentra descrita en la bibliografía.

TABLA II



<u>-R</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Rendimiento%</u>
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	168-69	43
$\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	179-80	29
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	140-41	30
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 	135-36	22
	196-97	45
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	137-38	36
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	132-33	38
$\text{-CH}_2\text{-}$ 		
$\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	107,5-108	38
$\text{-CH}_2\text{-}$  -CH_3	174-75	3
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	168-69	40
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	162-63	50
$\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	142,5-43,5	32

PARTE EXPERIMENTAL

Las condiciones en que se han realizado las cromatografías, espectros IR y RMN, se dan en la página 47.

1.- N-bencilindol-2-carboxilato de etilo

0,0053 moles (1 g.) de indol-2-carboxilato de etilo, 0,0265 moles (3 ml) de cloruro de bencilo, 0,0265 moles de carbonato potásico anhidro en 15 ml de dimetilformamida, se agitaron vigorosamente durante 1 hora 30 minutos a temperatura de 135-40°C.

Después de enfriada la mezcla de reacción, se vertió sobre agua, quedando un aceite amarillo que se extrajo con cloroformo. La solución se evaporó casi hasta sequedad a presión reducida, y a continuación se añadieron 70 ml de éter de petróleo. En frío cristalizaron agujas blancas brillantes de p.f. 61,5-62,5°. p.f. bibl. 60-61°C (118). Rendimiento: 50%. Rf aproximado en cloroformo: 0,65.

Análisis para $C_{18}H_{17}O_2N$

Calculado%.....C 77,42; H 6,09; N 5,01

Hallado%.....C 77,62; H 6,14; N 5,11

Espectro infrarrojo: Desaparece, la banda de tensión N-H presente en el indol-2-carboxilato de etilo (a 3279 cm^{-1} f); 1695 cm^{-1} (f) tensión C=O.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 1

2.- 2-(N-bencilindolil)carbonilhidracina

0,0017 moles (0,5 g.) de N-bencilindol-2-carboxilato de etilo, 5 ml de alcohol n-butílico y 0,102 moles (5 ml) de hidrato de hidracina al 85%, se calentaron durante 3 horas en baño de aceite a temperatura de baño de 100°C.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, quedando un sólido amarillo que cristalizó de 13 ml de etanol. En frío se obtuvieron escamas amarillas brillantes de p.f. 182-83°C. Rendimiento: 80%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) : 0,70.

Análisis para $C_{16}H_{15}ON_3$

Calculado%.....C 72,45; H 5,66; N 15,85

Hallado%.....C 72,29; H 5,68; N 15,94

Espectro infrarrojo: 3333 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 2

1-[2-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILIDENHIDRACINAS

Todos los compuestos de este tipo se han obtenido por el siguiente método general:

0,0075 moles (2 g.) de 2-(N-bencilindolil)carbonilhidracina y 0,0420 moles del correspondiente compuesto carbonílico, se suspenden en 50 ml de benceno seco, añadiendo tamiz molecular (Fluka tipo 3Å) en algunas reacciones que se indicarán en la descripción particular, o en 80 ml de metanol y 5 ml de ácido acético.

Después de terminada la reacción, se procede como en la síntesis de productos análogos en las otras series descritas, (pag.. 52).

Reacciones efectuadas

Mediante el procedimiento descrito se llevó a cabo la preparación de los siguientes compuestos:

3.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-isopropilidénhidracina

A partir de acetona. Medio de reacción: benceno seco añadiendo tamiz molecular. Tiempo de reacción: 1 hora 30 minutos. Polvo amarillo, cristalizado de 25 ml de benceno; p.f. 151,5-52,5°C. Rendimiento: 65%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1): 0,61.

Análisis para $C_{19}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 74,75; H 6,23; N 13,77

Hallado%.....C 74,51; H 6,28; N 13,57

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 3

4.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-etilidénhidracina

A partir de acetaldehído recién destilado y añadiéndolo sobre la solución enfriada en baño de hielo. Medio de reacción: benceno seco añadiendo tamiz molecular. Tiempo de reacción: 12 horas. Agujas amarillas brillantes, cristalizadas de 150 ml de acetonitrilo; p.f. 225-26°C. Rendimiento: 79%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1): 0,55.

Análisis para $C_{18}H_{17}ON_3$

Calculado%.....C 74,22; H 5,84; N 14,43

Hallado%.....C 74,28; H 5,97; N 14,69

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 4

5.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-pentilidén)hidracina

A partir de metil propil cetona. Medio de reacción: benceno seco. Tiempo de reacción: 24 horas. Polvo rosa, cristalizado de una mezcla de cloroformo-éter de petróleo (12-55) ml; p.f. 112-13°C. Rendimiento: 74%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1): 0,60.

Análisis para $C_{21}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 75,67; H 6,90; N 12,61

Hallado%.....C 75,37; H 6,86; N 12,85

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 5

6.-1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-feniletidén)hidracina

A partir de fenilacetaldehído. Medio de reacción: benceno seco. Tiempo de reacción: 1 hora. Polvo blanco, cristalizado de una mezcla de etanol-éter de petróleo (250-25)ml ; p.f. 182-83°C. Rendimiento: 75%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1): 0,71.

Análisis para $C_{24}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 78,47; H 5,72; N 11,44

Hallado%.....C 78,50; H 5,55; N 11,68

Espectro infrarrojo: 3195 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 6

7.-1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-ciclohexilidénhidracina

A partir de ciclohexanona. Medio de reacción: metanol y ácido acético. Tiempo de reacción: 2 horas. Polvo blanco esponjoso, cristalizado de 30 ml de acetonitrilo; p.f. 174-75°C. Rendimiento: 53%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,88.

Análisis para $C_{22}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 76,52; H 6,66; N 12,17

Hallado%.....C 76,36; H 6,65; N 12,45

Espectro infrarrojo: 3247 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 7

8.-1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-propilidénhidracina

A partir de propionaldehído. Medio de reacción: benceno

seco. Tiempo de reacción: 1 hora. Polvo blanco, cristalizado de una mezcla de cloroformo-éter de petróleo (24-40) ml; p.f. 182-85°C. Rendimiento: 74%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1) : 0,88.

Análisis para $C_{19}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 74,75; H 6,23; N 13,77

Hallado%.....C 74,67; H 6,24; N 13,71

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 8

9.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(3-pentilidén)hidracina

A partir de dietil cetona. Medio de reacción: benceno seco añadiendo tamiz molecular. Tiempo de reacción: 16 horas. Polvo blanco, cristalizado de una mezcla de cloroformo-éter de petróleo (17-100) ml; p.f. 120-210°C. Rendimiento: 62%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1) : 0,74.

Análisis para $C_{21}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 75,67; H 6,90; N 12,61

Hallado%.....C 75,79; H 7,05; N 12,53

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 9

10.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-bencilidénhidracina

A partir de benzaldehído. Medio de reacción: benceno seco. Tiempo de reacción: 25 minutos. Polvo blanco, cristalizado de 210 ml de acetonitrilo; p.f. 217-180°C. Rendimiento: 86%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1): 0,82.

Análisis para $C_{23}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 78,18; H 5,58; N 11,89

Hallado%.....C 78,31; H 5,28; N 12,12

-Espectro infrarrojo: 3155 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 10

11.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-feniletildén)hidracina

A partir de acetofenona. Medio de reacción: metanol y ácido acético. Tiempo de reacción: 2 horas 30 minutos. Agujas amarillas brillantes, cristalizadas de 50 ml de acetonitrilo; p.f. $197,5-98^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 76%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,89.

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ON}_3$

Calculado%.....C 78,49; H 5,78; N 11,24

Hallado%.....C 78,47; H 5,72; N 11,44

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 11

12.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencilidén)hidracina

A partir de p-tolualdehído. Medio de reacción: metanol y ácido acético. Tiempo de reacción: 1 hora 30 minutos. Polvo blanco esponjoso, cristalizado de 105 ml de acetonitrilo; p.f. $214-14,5^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 80%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1): 0,88.

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ON}_3$

Calculado%.....C 78,47; H 5,72; N 11,44

Hallado%.....C 78,57; H 5,70; N 11,27

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 12

13.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-benciletidén)hidracina

A partir de metil bencil cetona. Medio de reacción: metanol y ácido acético. Tiempo de reacción: 2 horas 30 minutos.

-Polvo blanco, cristalizado de una mezcla de cloroformo-éter de petróleo (18-50) ml; p.f. 151-52°C. Rendimiento: 65%. Rf aproximado en cloroformo-metanol (3-1) : 0,91.

Análisis para $C_{25}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 78,74; H 6,04; N 11,02

Hallado%.....C 78,49; H 6,07; N 11,15

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 13

14.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-butilidén)hidracina

A partir de metil etil cetona. Medio de reacción: benceno seco añadiendo tamiz molecular. Tiempo de reacción: 4 horas 30 minutos. Polvo amarillo cristalino, cristalizado de una mezcla de cloroformo-éter de petróleo (12-40) ml; p.f. 151,5-52,5°C. Rendimiento: 54%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1): 0,74.

Análisis para $C_{20}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 75,23; H 6,58; N 13,16

Hallado%.....C 75,15; H 6,50; N 12,98

Espectro infrarrojo: 3175 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 14

15.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletidén)hidracina

A partir de metil ciclopropil cetona. Medio de reacción: benceno seco. Tiempo de reacción: 18 horas. Polvo blanco, cristalizado de 40 ml de etanol; p.f. 155-56°C. Rendimiento: 90%. Rf aproximado en cloroformo-acetonitrilo (2-1): 0,70.

Análisis para $C_{21}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 76,13; H 6,34; N 12,68

Hallado%.....C 75,87; H 6,14; N 12,91

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-II.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 15

1-[2-(N-BENCILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILIDÉNHIDRACINAS

Todos los compuestos de este tipo se han obtenido por el siguiente método general:

0,005 moles de la correspondiente 1-[2-(N-bencilindolil) carbonil]-2-alquilidénhidracina, se suspenden en 60 ml de etanol y 5 ml de agua, y la mezcla se calienta a unos 30°C . A continuación se añaden 0,015 moles de borohidruro sódico con agitación magnética, de modo que la adición se realice en unos 10 a 15 minutos.

Las reacciones se siguen por cromatografía en capa fina, y cuando se comprueba que la mancha de hidrazona ha desaparecido ó no se debilita con el tiempo, se añaden 5 ml de ácido acético para destruir el exceso de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se lleva hasta pH=11 con solución de hidróxido sódico, y a continuación se agregan unos 50 ml de cloroformo. Se separa la fase orgánica, evaporándose a sequedad a presión reducida, y a continuación se purifica la hidracida según se indica en cada reacción particular.

Reacciones efectuadas

Mediante el procedimiento descrito se llevó a cabo la preparación de los siguientes compuestos:

1.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-isopropilhidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se comprobó que a los 15 minutos de haber empezado la reacción, no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron dos nuevas manchas, una de las cuales era la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,37.

La mezcla de productos se disolvió en 50 ml de etanol; se añadieron 35 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Agujas blancas de p.f. 168-69°C. Rendimiento: 43%.

Análisis para $C_{19}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 74,26; H 6,84; N 13,68

Hallado%.....C 74,19; H 6,68; N 13,50

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 1

2.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-etilhidracina

Siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se comprobó que a los 15 minutos de haber comenzado la reacción no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron tres nuevas manchas además de la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,25.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (5-1). Se aisló la mancha de Rf 0,25, se extrajo con cloroformo, y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido se cristalizó disolviéndolo en 20 ml de cloroformo, se agregaron 35 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco esponjoso de p.f. 179-80°C. Rendimiento: 29%.

Análisis para $C_{18}H_{19}ON_3$

Calculado%.....C 73,72; H 6,48; N 14,33

Hallado%.....C 73,48; H 6,42; N 14,54

-Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 2

3.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-pentil)hidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se comprobó que a los 10 minutos de haber empezado la reacción no quedaba mancha de la hidrazona. Se observó únicamente la mancha de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,55.

Se purificó por cristalización, disolviendo el sólido en 60 ml de cloroformo y agregando 120 ml de éter de petróleo. En -- frío precipitó un polvo blanco de p.f. $140-41^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 30%.

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ON}_3$

Calculado%.....C 75,22; H 7,46; N 12,53

Hallado%.....C 75,00; H 7,63; N 12,53

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 3

4.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-feniletíl)hidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se comprobó que a los 10 minutos de haber comenzado la reacción, no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron dos nuevas manchas, una de las cuales era la de la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,58.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (5-1). Se aisló la mancha de Rf 0,58, se extrajo con cloroformo, y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido se disolvió en $1\frac{1}{4}$ ml de cloroformo; se añadieron 80 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. $135-36^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 22%.

Análisis para $C_{24}H_{25}ON_3$

Calculado%.....C 78,05; H 6,23; N 11,38

Hallado%.....C 78,06; H 6,25; N 11,56

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 4

5.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-ciclohexilhidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se comprobó que a los 10 minutos de añadir el borohidruro sódico no quedaba mancha de la hidrazona. Se observaron dos nuevas manchas, además de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,44.

La mezcla de productos se disolvió en 150 ml de acetonitrilo; en frío precipitó un polvo blanco esponjoso de p.f. 196-97°C. Rendimiento: 45%.

Análisis para $C_{22}H_{25}ON_3$

Calculado%.....C 76,08; H 7,20; N 12,10

Hallado%.....C 76,30; H 7,28; N 12,39

Espectro infrarrojo: 3322 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 5

6.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-propilhidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (2-1), se comprobó que a los 45 minutos de haber comenzado la reacción no quedaba mancha de la hidrazona; se observó una nueva mancha además de la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,61.

La mezcla de productos se disolvió en 30 ml de cloroformo; se agregaron 40 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 137-38°C. Rendimiento: 36%.

Análisis para $C_{19}H_{21}ON_3$

Calculado%.....C 74,27; H 6,84; N 13,68

Hallado%.....C 74,35; H 6,96; N 13,62

Espectro infrarrojo: 3257 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 6

7.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(3-pentil)hidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1) se comprobó que a los 15 minutos de añadir el borohidruro sódico, no quedaba mancha de la hidrazona; se observaron dos nuevas manchas, una de las cuales era la de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,60.

La mezcla de productos se disolvió en 24 ml de etanol en caliente. En frío se obtuvo un sólido blanco cristalino de p.f. 132-33°C. Rendimiento: 38%.

Análisis para $C_{21}H_{25}ON_3$

Calculado%.....C 75,22; H 7,46; N 12,53

Hallado%.....C 75,01; H 7,29; N 12,73

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 7

8.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-bencilhidracina

No se ha obtenido el producto. En la reducción con hidruro de boro y sodio de la hidrazona correspondiente, se obtuvo el 66% de un compuesto de p.f. 213°C descomposición (p.f. de la hidrazona 213°C descomposición; p.f. mixto con la hidrazona 213°C descomposición), además de otros tres compuestos en pequeña cantidad e inestables.

La hidrogenación catalítica con paladio-carbón al 10% ó óxido de platino como catalizadores, tampoco dió resultado.

9.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-feniletil)hidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se observaron a los 15 minutos de haber empezado la reducción, cinco manchas. Una de ellas coincidía con la de la hidrazona, y no se debilitaba con el tiempo; otra de las manchas era de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,56.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa, desarrollándola en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (5-1). Se aisló la mancha de Rf 0,56, se extrajo con cloroformo y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido que se obtuvo se disolvió en 5 ml de cloroformo, se agregaron 50 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Sólido amarillo cristalino de p.f. 107,5-8,5°C. Rendimiento: 38%.

Análisis para $C_{24}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 78,04; H 6,23; N 11,38

Hallado%.....C 77,85; H 6,26; N 11,34

Espectro infrarrojo: 3226 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 9

10.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(p-metilbencil)hidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se observó a los 20 minutos de añadir el borohidruro sódico, dos manchas; una de ellas coincidía con la hidrazona y la otra correspondía a la hidracida, que se fijó en un Rf aproximado de 0,58. La reacción no progresaba con el tiempo.

La mezcla de productos se cromatografió en capa preparativa desarrollada en una mezcla de cloroformo-acetonitrilo (5-1). Se aisló la mancha de Rf 0,58, se extrajo con cloroformo y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido que se obtuvo se disolvió en 5 ml de cloroformo, se agregaron 34 ml de

éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco de p.f. 174-75°C. Rendimiento: 5%.

El microanálisis no se consiguió correcto, pero tanto el espectro infrarrojo (3230 cm^{-1} m tensión N-H), como el de resonancia magnética nuclear (ver Tabla VIII nº 10), corresponden a la hidracida buscada.

11.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-benciletil)hidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se comprobó que a los 15 minutos de haber añadido el borohidruo sódico no quedaba mancha de la hidrazona; se observó únicamente la mancha de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,44.

Se purificó por cristalización, disolviendo el producto en 120 ml de etanol en caliente. En frío se obtuvieron agujas -- blancas de p.f. 168-69°C. Rendimiento: 40%.

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ON}_3$

Calculado%.....C 78,32; H 6,52; N 10,96

Hallado%.....C 78,31; H 6,39; N 11,20

Espectro infrarrojo: 3279 cm^{-1} (m) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 11

12.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(2-butil)hidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1), se comprobó que a los 10 minutos de añadir el borohidruo sódico, no quedaba mancha de la hidrazona; se observó únicamente la mancha de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,58.

El producto se purificó por cristalización, disolviéndolo en 80 ml de cloroformo, se agregaron 150 ml de éter de petróleo y se dejó en nevera. Polvo blanco esponjoso de p.f. 162-63°C. Rendimiento: 50%.

Análisis para $C_{26}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 74,76; H 7,16; N 13,08

Hallado%.....C 74,54; H 7,23; N 13,08

Espectro infrarrojo: 3311 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VIII nº 12

13.- 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-(1-ciclopropiletil)hidracina

Por cromatografía en capa fina desarrollada en cloroformo-acetonitrilo (5-1) se comprobó que a los 15 minutos de haber añadido el borohidruro sódico, no quedaba mancha de la hidrazona; se observó únicamente la mancha de la hidracida que se fijó en un Rf aproximado de 0,54.

El producto se purificó por cristalización disolviendolo en 20 ml de etanol en caliente. En frío precipitó un polvo blanco de p.f. 142,5-43,5°C. Rendimiento: 32%.

Análisis para $C_{21}H_{23}ON_3$

Calculado%.....C 75,67; H 6,90; N 12,61

Hallado%.....C 75,52; H 6,82; N 12,89

Espectro infrarrojo: 3333 cm^{-1} (f) tensión N-H.

Espectro de resonancia magnética nuclear: ver Tabla VII nº 13

DISCUSION DE LOS ESPECTROS INFRARROJOS Y DE LOS DE
RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

DISCUSION DE LOS ESPECTROS INFRARROJOS

Los espectros infrarrojos con los de resonancia magnética nuclear, han sido los datos más valiosos utilizados para la caracterización de los compuestos sintetizados en este trabajo.

Dentro de la zona de tensión de los espectros infrarrojos, nos hemos fijado preferentemente en la banda de tensión N-H, por salir en una región del espectro cuya asignación está menos sujeta a error.

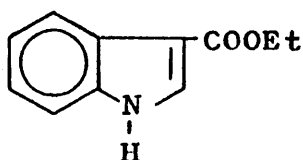
La banda correspondiente a la función C=O en las hidrazonas e hidracidas, la hemos encontrado en todos los espectros en la zona que cabia esperar debido a su naturaleza hidracídica. Para algunas hidrazonas, esta banda es ancha, y en algunos casos se han observado dos bandas de intensidad fuerte.

La restante región de los espectros, la hemos estudiado comparando el conjunto de todos ellos, y hemos encontrado algunas bandas comunes que apuntamos sin asignar.

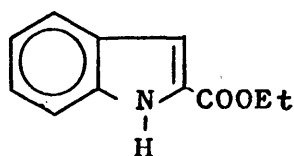
REGION N-H

Ballantine (120) fué el primero en observar en los espectros infrarrojos de un pequeño grupo de compuestos derivados del indol, que la frecuencia de la banda de tensión N-H, se afecta por la electronegatividad de los sustituyentes que se introduzcan en el sistema, y por la posición de dichos sustituyentes. Así, con grupos que atraen electrones, la banda de tensión N-H se desplaza a frecuencias menores que las correspondientes al indol, teniendo un efecto más acusado los sustituyentes en la posición 3 que los de la posición 2. Millich y Becker (115), estudiando un número más amplio de productos de este tipo llegaron a la misma conclusión.

Estudiando los espectros infrarrojos de nuestros productos bajo este punto de vista, hemos comprobado que la banda de tensión N-H, que en el indol aparece a una frecuencia de 3390 cm^{-1} (en Nujol), se desplaza a frecuencias de 3226 cm^{-1} para el indol-3-carboxilato de etilo (I) y a 3279 cm^{-1} para el indol-2-carboxilato de etilo (II).



I



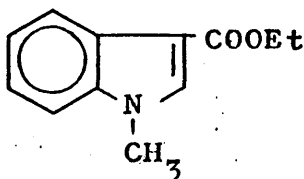
II

Este corrimiento de frecuencias está de acuerdo con lo que Ballantine observa en sus compuestos, por haber introducido en el sistema del indol el grupo $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, captador de electrones. La influencia de las posiciones 3 y 2 también se observa claramente, corriéndose la banda de tensión N-H a más bajas frecuencias cuando el sustituyente está en la posición 3 que en la 2.

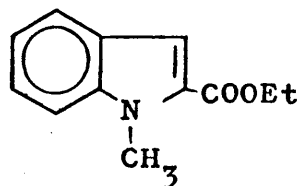
Las frecuencias que Millich y Becker dan para la banda de tensión N-H para los compuestos de fórmulas I y II son:

I 3257 cm^{-1} ; II 3322 cm^{-1} .

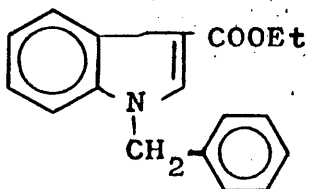
Cuando se sustituye el H indólico de los compuestos I y II por grupos metilo y bencilo para dar los compuestos de fórmulas III, IV, V y VI



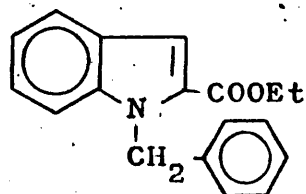
III



IV



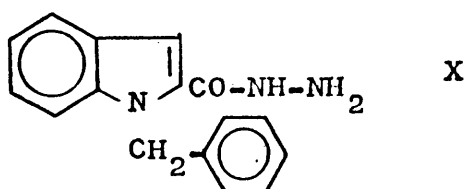
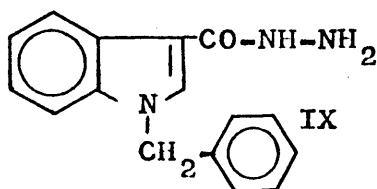
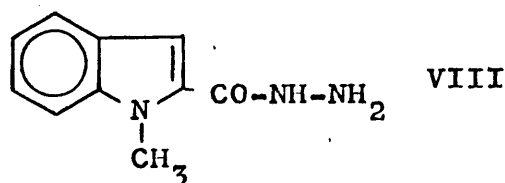
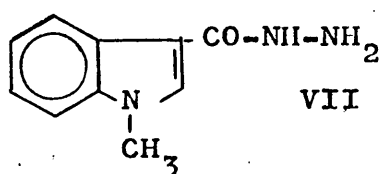
V



VI

desaparecen las bandas de absorción en la zona 3144 a 3425 cm^{-1} . Litt (121) comprobó esto comparando los productos bis(2-pirril)glioxal con absorción a 3340 cm^{-1} y bis(1-metil-2-pirril)glioxal que no tiene banda en la zona 3300 a 4000 cm^{-1} .

Bandas de tensión N-H vuelven a encontrarse en las 4 hidracidas de fórmulas VII, VIII, IX y X

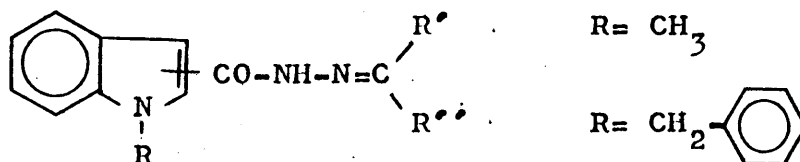


obtenidas a partir de los esteres III, IV, V y VI.

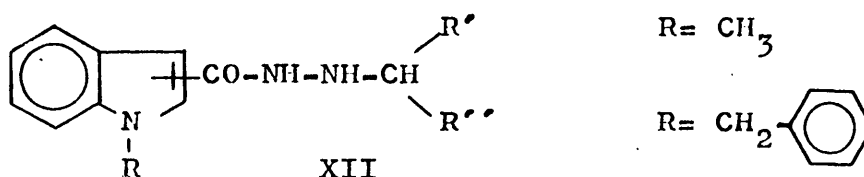
Las frecuencias de las bandas encontradas para las hidracidas de fórmulas VII, VIII, IX y X se exponen a continuación:

VII cm^{-1}	VIII cm^{-1}	IX cm^{-1}	X cm^{-1}
3333 m	3300 f	3333 f	3333 f
3226 f	3175 m	3279 f	3226 d
3125 m		3175 f	

Cuando a partir de dichas hidracidas se preparan las hidrazonas de fórmula general XI,



entre 3125 y 3279 cm^{-1} encontramos una sola banda de tensión N-H. Esta banda, que en la mayoría de los espectros de este tipo de compuestos es de intensidad débil ó medio, se corre a frecuencias más altas y su intensidad se hace más fuerte para las hidrazidas de fórmula general XII



obtenidas por reducción de las hidrazonas de fórmula XI; la frecuencia de las bandas de tensión CO-NH-NH-R para los compuestos de fórmula general XII oscila entre 3175 y 3333 cm^{-1} , siendo en general su intensidad fuerte comparada con la intensidad de la banda de tensión C=O .

Esta comparación entre los espectros de cada hidrazona y de la hidracida correspondiente, ha sido la aportación más importante hecha por los espectros infrarrojos de estos compuestos.

REGION CARBONILICA

En el estudio que Millich y Becker (115) hacen de los espectros infrarrojos de un amplio número de compuestos derivados del indol, señalan como característica relevante de esta región, la pronunciada desviación a bajas frecuencias de la banda de tensión C=O , cuando está conjugado con el núcleo del indol, siendo aquí, como en la región de tensión N-H, mayor dicha desviación para los sustituyentes en la posición 3 que en la 2.

Las frecuencias de las bandas de tensión C=O para los ésteres de fórmulas I y II las asignan Millich y Becker a 1669 y 1695 cm^{-1} respectivamente haciendo los espectros en estado sólido. Haciendo nuestros espectros en Nujol, hemos asignado a esa

banda de tensión frecuencias de 1658 y 1681 cm^{-1} respectivamente, teniendo ambas bandas la intensidad más fuerte del espectro.

Para los esteres N-sustituidos de fórmulas III, IV, V y VI se han asignado las bandas de tensión C=O a frecuencias de 1667, 1695, 1681 y 1695 cm^{-1} respectivamente, hecho que concuerda con lo aportado por Millich y Becker en su trabajo respecto a la variación de desviación con los sustituyentes en las posiciones 3 y 2.

Cuando se obtienen los compuestos de fórmulas VII, VIII, IX y X a partir de los correspondientes esteres N-sustituidos, la banda de tensión C=O se desplaza a frecuencias más bajas, como era de esperar por la naturaleza hidracídica de la nueva función. Las frecuencias encontradas han sido las siguientes:

VII cm^{-1}	VIII cm^{-1}	IX cm^{-1}	X cm^{-1}
1613	1613	1613	1639

La zona de frecuencias donde se encuentra la banda de C=O en las hidrazonas de fórmula general XI, se ha fijado entre 1613 y 1658 cm^{-1} .

En los espectros de las hidracidas de fórmula general XII, obtenidas a partir de las hidrazonas correspondientes de fórmula XI, no se ha observado variación apreciable de frecuencia de la banda de tensión C=O , fijandose dicha banda en una zona entre 1600 y 1653 cm^{-1} .

OTRAS BANDAS

Comparando los espectros de hidrazonas XI e hidracidas XII, se ha observado en algunos casos una banda hacia 1600 cm^{-1} que encontrándose en el espectro de la hidrazona, desaparecía en la hidracida correspondiente. Sin embargo su asignación está sujeta a error, ya que esa zona coincide con la tensión de enlaces C=C del anillo aromático, y no es fácil diferenciar a que

tipo de función pertenece.

Las bandas correspondientes a tensión C=C del anillo se observan en todos los espectros de los compuestos. En algunos se ven claramente las 4 bandas características, y en otros solamente 2 ó 3 de dichas bandas.

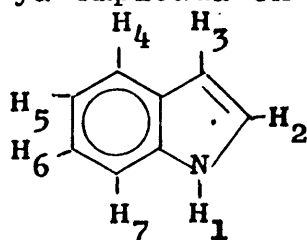
Para los esteres de fórmulas I y II se observa a frecuencias de 1190 y 1205 cm^{-1} , respectivamente, la banda de tensión C-O, ambas con intensidad fuerte. Estas bandas se corren a frecuencias mayores para los esteres N-sustituidos de fórmulas III, IV, V y VI, saliendo respectivamente a 1266, 1220, 1242 y 1250 cm^{-1} con intensidad fuerte, y desapareciendo en las hidracidas de fórmulas VII, VIII, IX y X, como era de esperar.

DISCUSION DE LOS ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

El estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de los compuestos preparados, completado con el de los espectros infrarrojos, ha hecho posible la caracterización de dichos compuestos.

Las asignaciones hechas para cada uno de los protones, se dan en las Tablas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII (Parte IV), exponiendo aquí unas consideraciones generales, sacadas de dichas Tablas.

Se ha numerado los protones del núcleo indólico de la forma siguiente, ya empleada en la bibliografía:



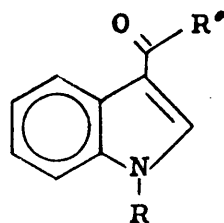
Jean-Yves Lallemand y Tibor Bernath (122) en el espectro RMN del indol (CCl_4), hacen las siguientes asignaciones para cada uno de los protones del núcleo indólico:

	H_2	H_3	H_4	H_5	H_6	H_7
τ	3,5	3,7	2,5	3,1	3,1	3,1

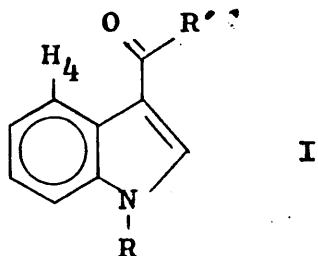
Teniendo en cuenta estos valores, hemos estudiado la posición de los distintos protones indólicos en todos y cada uno de los productos sintetizados, fijandonos especialmente en los protones H_2 y H_4 en las dos series de compuestos con la cadena lateral en la posición 3 del núcleo indólico, y en los protones H_3 y H_4 en las dos series con la cadena lateral en la posición 2.

Los protones aromáticos H_5 , H_6 y H_7 se encuentran en todos los espectros como un multiplete complejo, en el que no ha sido posible hacer las asignaciones por separado de dichos protones.

Protón H_4 en compuestos del tipo:



En los espectros RMN de estos compuestos, se ha observado un protón aromático que sale sistemáticamente a campo más bajo que los demás protones del anillo, independientemente del sustituyente R' y del grupo unido al N indólico (H , CH_3 y $CH_2-C_6H_5$). Su aspecto es el de un multiplete complejo en deutero cloroformo, que se desplaza hacia campos más altos en dimetil-sulfóxido- d_6 , simplificándose su estructura, simplificación que va asociada a un ensanchamiento de la región ocupada por los 3 protones restantes del anillo bencénico. Teniendo en cuenta los valores encontrados para las constantes de acoplamiento orto ($\sim 8-9$ Hz) en otros compuestos indólicos análogos preparados en nuestro laboratorio en trabajos realizados (103), & en curso, se pensó que dicho multiplete debería corresponder a los protones H_4 & H_7 . La asignación provisional a H_4 se basa en que en el propio indol, es el protón más bajo, y en que en compuestos de fórmula general I



la conjugación del grupo $C=O$ con el anillo, determina la estructura plana de la molécula, con dos conformaciones preferidas,

una de las cuales es la indicada en la figura, quedando el oxígeno vecino al protón H_4 dentro de un anillo de seis eslabones. La proximidad del doble enlace $C=O$, desapantallará a dicho protón, rebajando su campo de resonancia con respecto a su posición en el indol.

Esta asignación concuerda con el hecho de que en compuestos en los que el grupo $C=O$ se encuentra sustituido en la posición 2 del núcleo del indol (vease más adelante), dicho multiplete se desplaza a campos más altos.

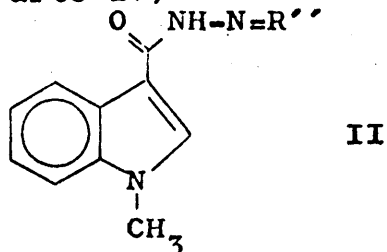
Teniendo en cuenta que la distancia entre el multiplete asignado al protón H_4 , y el multiplete que comprende los protones H_5 , H_6 y H_7 es por término medio de 54 Hz, deberían verse los desdoblamientos orto y meta del protón H_4 . En algunos espectros, aparece un cuartete que podría asignarse a una constante de acoplamiento orto de 8 cps y meta de 3,4 cps (Tabla VI nº 12), pero debe recordarse que los protones H_5 , H_6 y H_7 están fuertemente acoplados y por ello no debemos esperar que sea aplicable un tratamiento de primer orden.

Los intervalos en los que aparece el multiplete correspondiente al protón H_4 en los espectros RMN de este tipo de compuestos son los siguientes:

<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>H_4</u>
H	-OEt	1,6-1,9
Me	-OEt	1,6-1,9
B *	-OEt	1,6-1,9
Me	-NH-NH ₂	1,8-2,1
B	-NH-NH ₂	1,8-2,1
Me	-NH-N=R''	1,5-1,9
B	-NH-N=R''	1,6-1,9
Me	-NH-NH-R''	1,9-2,2
B	-NH-NH-R''	1,9-2,2

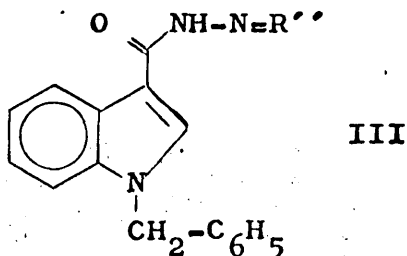
B* = Bencilo

En los espectros RMN de las hidrazonas de fórmula general II (Tabla I Parte IV)



se ha observado que para los casos $R'' = \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ (DMSO), $\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (DMSO), $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ (CDCl_3) y $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (CDCl_3), el protón H_4 se encuentra a valores de campo más bajos aún (1,3 aproximadamente) que en los demás compuestos de la serie.

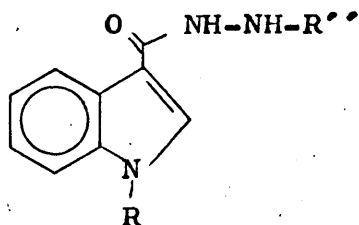
En las hidrazonas de fórmula general III (Tabla V Parte IV)



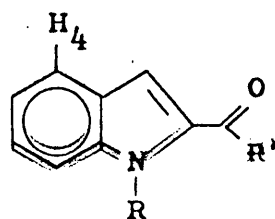
no hay excepciones.

Para todas las hidrazonas de las dos series (fórmulas II y III) hay que señalar que la anchura del multiplete correspondiente al protón H_4 es de 0,3 ppm aproximadamente.

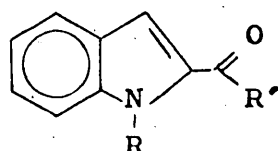
El mismo intervalo se observa para el multiplete correspondiente al H_4 en los espectros RMN de las hidracidas de fórmula general



(Tablas II y VI Parte IV).

Protón H_4 en compuestos del tipo

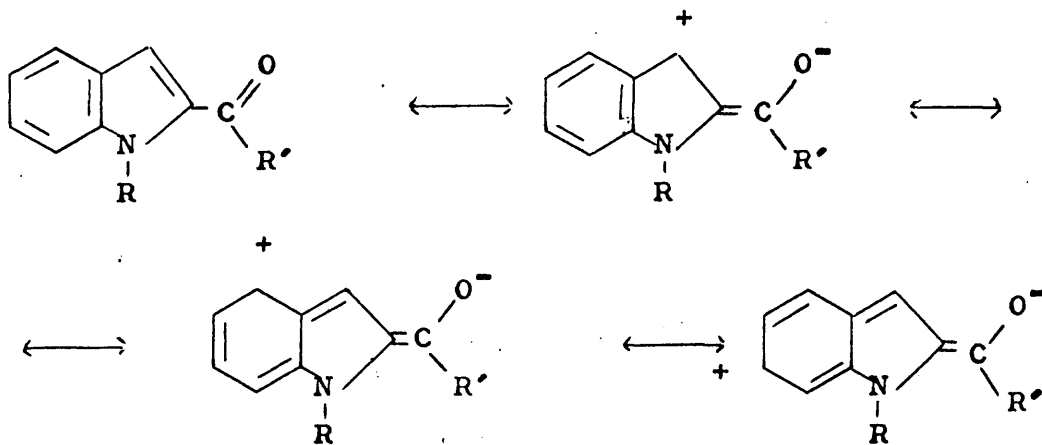
En este tipo de compuestos el grupo carbonilo no se encuentra próximo al protón H_4 , por lo que no ejercerá el efecto de desapantallamiento que se observaba en los compuestos de fórmula general I. Es lógico, por lo tanto, que el protón H_4 se encuentre en los productos de fórmula general IV



IV

a valores de campo más altos que en los de fórmula general I.

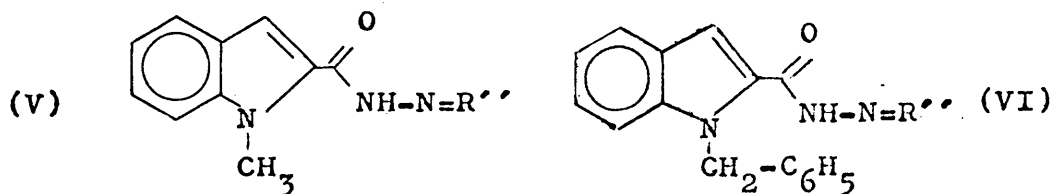
Se observa, sin embargo, que con respecto a su posición en el indol (2,5 ζ), el protón H_4 en los compuestos IV, se encuentra a valores más bajos de τ , lo que podría explicarse teniendo en cuenta las siguientes formas resonantes, que llevaría a rebajar la posición de los protones 3, 4 y 6 con respecto a su situación en el indol:



Los valores de τ observados para el protón H_4 en estos compuestos son los siguientes:

R	R'	$H_4 \tau$
H	-OEt	2,1-2,4
Me	-OEt	2,1-2,3
* B	-OEt	2,1-2,4
Me	-NH-NH ₂	2,2-2,5
B	-NH-NH ₂	2,1-2,4
Me	-NH-N=R''	2,2-2,5
B	-NH-N=R''	2,2-2,5
Me	-NH-NH-R''	2,2-2,5
B	-NH-NH-R''	2,2-2,5

En los espectros RMN de las hidrazonas de fórmula general V (Tabla III Parte IV)



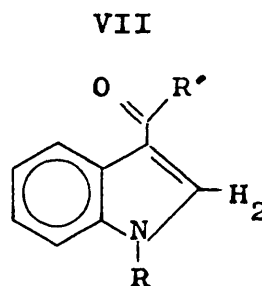
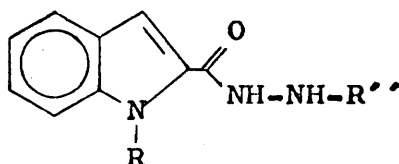
se ha observado el multiplete claramente diferenciado de los demás protones aromáticos, excepto en los casos $R' = CH-C_6H_5$ (DMSO), $C(CH_3)C_6H_5$ (CDCl₃) en los que se encuentra mezclado con ellos.

En los espectros RMN de las hidrazonas de fórmula general VI (Tabla VII Parte IV) se observa aislado el multiplete, excepto en los casos $R'' = CH-CH_3$ (DMSO) y $CH-CH_2-C_6H_5$ (CDCl₃), en los que sale mezclado con los demás protones aromáticos.

En todas las hidrazonas de las dos series (fórmulas V y VI) la anchura del multiplete es de 0,3 ppm aproximadamente.

* B= bencilo

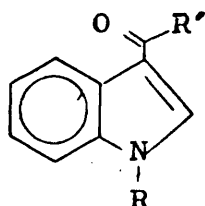
El mismo intervalo de multiplete (0,3 ppm) se observa para el protón H_4 en los espectros RMN de las hidracidas de fórmula general VII (Tablas IV y VIII Parte IV).



Protón H_2 en compuestos del tipo

Para asignar este protón en los espectros RMN de las dos series de compuestos sintetizados de fórmula general I, nos hemos fijado en el espectro del indol-3-carboxilato de etilo. Cuando el espectro se hace utilizando $CDCl_3$ como disolvente, se observa a 2,1 τ un doblete que desaparece cuando el compuesto se metila 6 bencila, apareciendo en su lugar un singlete que sigue integrando por un protón. Como prueba adicional, se trató una muestra de indol-3-carboxilato de etilo disuelta en acetonitrilo seco, con agua deuterada. Se evaporó la solución a sequedad, y al residuo se le hizo el espectro en $CDCl_3$. Se observa que a 2,1 τ sale un singlete que integra por un protón, con lo que comprobamos definitivamente que el doblete que aparece a 2,1 τ en el -- indol-3-carboxilato de etilo, corresponde al protón H_2 , acoplado con el protón H_1 con una constante de acoplamiento de 3,4 cps.

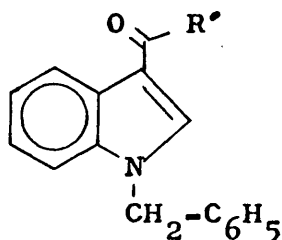
El singlete sigue apareciendo aislado de los demás protones del anillo, y en general, a campo más alto que el protón H_4 en los espectros de las dos series de compuestos de fórmula general I



I

siempre que los espectros se hacen en CDCl_3 como disolvente. Cuando algunos de estos espectros se repitieron utilizando otros disolventes (DMSO ó $\text{CF}_3\text{-COOH}$), se observa que el singlete se encuentra mezclado con el multiplete correspondiente al protón H_4 (Tabla I números 1', 3', 4' y 5' y Tabla V nº 2').

Este mismo hecho se observa en los productos números 3, 6 y 10 de la Tabla V de fórmula general VIII



VIII

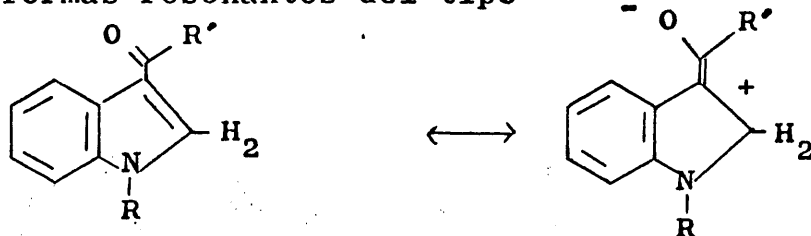
que por razones de solubilidad solo se hicieron en DMSO , encontrándose incluso algunos casos (Tabla V números 11, 12, 14 y 15) en los que el singlete se encuentra a campo más bajo que la señal correspondiente al protón H_4 .

En todos los casos el valor de τ observado para el protón H_2 , se encuentra a campo más bajo que en el indol (3,5 τ), como se ve en la siguiente tabla:

R	R'	H_2
H	-OEt	2,1
Me	-OEt	2,1
* B	-OEt	2,2
Me	-NH-NH ₂	2,3 CDCl_3 1,8 $\text{CF}_3\text{-COOH}$
B	-NH-NH ₂	2,2 CDCl_3 2,0 $\text{CF}_3\text{-COOH}$
Me	-NH-N=R''	1,7-1,9
B	-NH-N=R''	1,6-1,8
Me	-NH-NH-R''	2,2-2,4
B	-NH-NH-R''	2,2-2,3

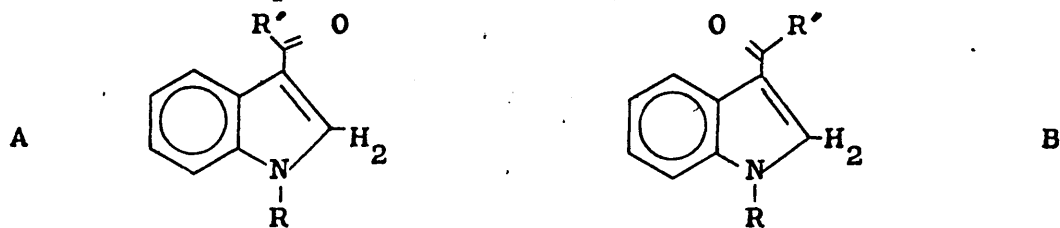
* B = bencilo.

Posiblemente el protón H_2 en estos compuestos se encuentre tan rebajado con respecto a su posición en el indol por la contribución de formas resonantes del tipo

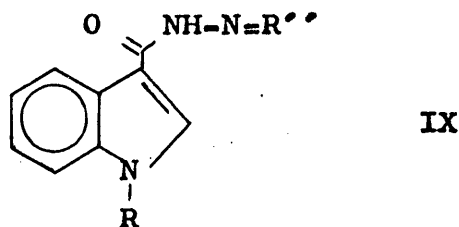


que al crear una carga positiva formal sobre el carbono en la posición 2, rebajan el campo de resonancia del protón que se encuentra sobre dicho carbono.

Otro efecto que puede influir en el mismo sentido a rebajar el campo de resonancia del protón H_2 , será posiblemente el efecto de anisotropía creado por la proximidad del oxígeno a dicho protón dentro de un anillo de 5 eslabones, cuando la molécula se encuentra en otra de las conformaciones posibles (A), de las dos conformaciones preferidas de la molécula (A y B) estabilizadas por resonancia.

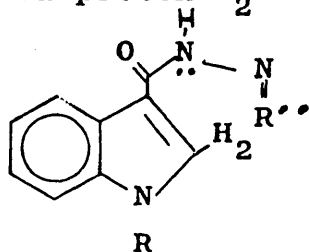


En los espectros RMN de las hidrazonas de fórmula general IX

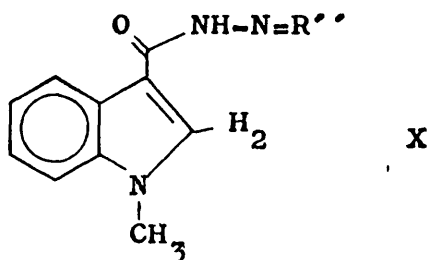


se observa que el protón H_2 se encuentra a valores de campo

más bajos aún, que en los demás compuestos de las series. Esto se debe probablemente a un efecto de anisotropía del doble enlace $N=N=C$ sobre el protón H_2 :

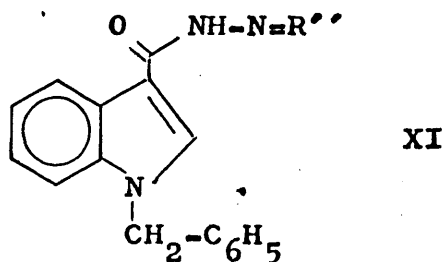


Se observan valores más bajos (1,3 τ) para el singlete correspondiente al protón H_2 en las hidrazonas de fórmula general X



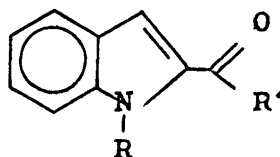
para los casos $R'' = CH-C_6H_5$ (DMSO), $CH-C_6H_4-CH_3$ (DMSO) y $C(CH_3)CH_2-CH_3$ ($CDCl_3$) (Tabla I).

En los espectros de las hidrazonas de fórmula general XI (Tabla V)

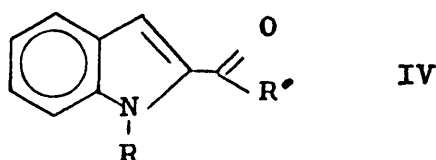


se observa excepcionalmente que para el caso $R'' = C(CH_3)CH_2-C_6H_5$ ($CDCl_3$), dicho singlete se encuentra a valores de campo más alto (2,0 τ) que en los demás compuestos de la serie.

Protón H_3 en compuestos del tipo



Teniendo en cuenta el valor asignado por Lallemand y Bernath (122) al protón H_3 en el indol (3,7 τ), hemos observado que en las dos series de compuestos de fórmula general IV



dicho protón se encuentra sistemáticamente a campo más bajo que en el indol.

Los valores de τ observados para dicho protón en este tipo de compuestos son los siguientes:

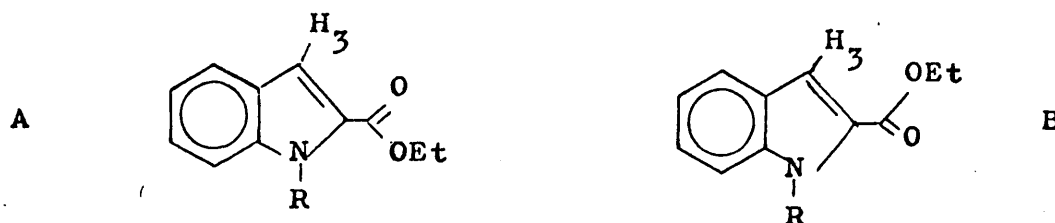
<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>H_3</u>
H	-OEt	2,6
Me	-OEt	2,6
*B	-OEt	2,6
Me	-NH-NH ₂	3,1
B	-NH-NH ₂	3,1
Me	-NH-N=R''	3,00-3,08
B	-NH-N=R''	2,5-2,9
Me	-NH-NH-R''	3,0-3,3
B	-NH-NH-R''	3,0-3,3

Para los casos $R = H$ h $R' = OEt$, $R = Me$ y $R' = OEt$, el protón H_3 se encuentra mezclado con los protones aromáticos. En el caso $R = B$ y $R' = OEt$ se observa claramente el singlete correspondiente a dicho protón. En los tres casos, el protón H_3

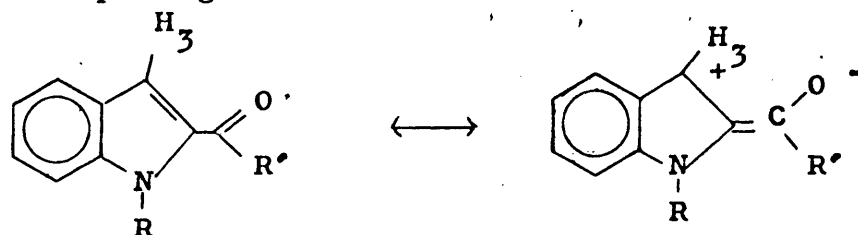
* B = bencilo

-sale sensiblemente más bajo que en los demás compuestos de las series.

Posiblemente, para estos tres esteres, de entre las dos conformaciones preferidas de la molécula (A y B)

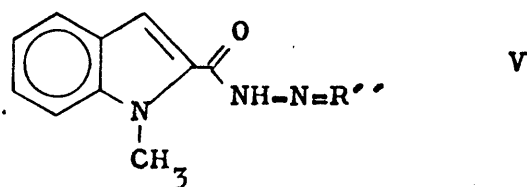


sea mayor la participación de la conformación A, que hace vecino el oxígeno al protón H_3 dentro de un anillo de 5 eslabones. Otro efecto que puede influir en el mismo sentido a rebajar el campo de resonancia del protón H_3 , es la contribución de formas resonantes del tipo siguiente



en las que se crea una carga positiva formal sobre el carbono en la posición 3, desapantallando al protón que se encuentra sobre dicho carbono y rebajando, por tanto, su campo de resonancia.

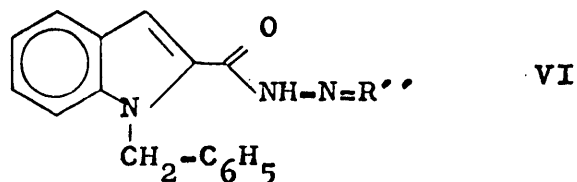
Se observa en los espectros RMN de las hidrazonas de fórmula general V



que para los casos $R'' = CH-CH_2-C_6H_5$ (DMSO), $CH-C_6H_5$ (DMSO) y $CH-C_6H_4-CH_3$ (DMSO), el protón H_3 se encuentra a campos más

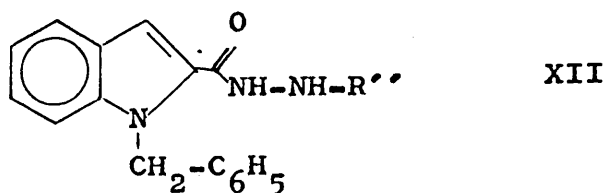
-bajos que en los demás compuestos de la serie, saliendo en los tres casos mezclado con los protones aromáticos H_5 , H_6 y H_7 .

En los espectros RMN de las hidrazonas de fórmula general VI



el protón H_3 se encuentra sistemáticamente a campo más bajo (2,5-2,9 τ) que en la serie de compuestos de fórmula general V.

En los espectros RMN de las hidracidas de fórmula general XII



solo se dé la excepción para el caso $R'' = C_6H_{11}$ (DMSO) en el que el protón H_3 se encuentra a campo más bajo (2,8 τ) que en las demás hidracidas de la serie.

PARTE III

INHIBICION DE MONOAMINOOXIDASAS POR:

1-[2 6 3-(N-ALQUILINDOLIL)CARBONIL]-2-ALQUILHIDRACINAS.

METODOS PARA LA DETERMINACION DE MONOAMINOOXIDASAS

El objeto de este apartado es exponer los resultados -- obtenidos en los ensayos de los productos descritos en la Parte II, en cuanto a su actividad como inhibidores de monoaminooxidasa mitocondrial. Previamente vamos a hacer un comentario de los métodos usualmente utilizados en la determinación de estas enzimas, como justificación a la elección del método manométrico que hemos empleado.

La reacción general que cataliza la enzima es la siguiente:



y los sustratos empleados son ariletilaminas, tales como tiramina, adrenalina, noradrenalina, triptamina y serotonina.

Werle (123) en 1964, hizo una revisión de los métodos disponibles para el ensayo de la actividad de monoaminooxidasa, que incluye una variedad de técnicas-manométricas, de difusión y espectrofotométricas basadas en el oxígeno consumido (124), producción de amoníaco (125), análisis simultáneos de consumo de oxígeno y producción de amoníaco (126), valoración del sustrato desaparecido bajo la acción de MAO (127), ó determinación del aldehído formado por la reacción (128). Este último procedimiento se adapta frecuentemente al empleo de métodos colorimétricos, espectrofotométricos ó fluorimétricos, muy sensibles y precisos, empleando como sustratos aminas adecuadas como quinureninamina (129).

Los métodos más utilizados para la determinación de MAO son:

- 1) Métodos colorimétricos y de difusión para la determinación de agua oxigenada y amoníaco.
- 2) Métodos colorimétricos y espectrofotométricos para la determinación de aldehidos.
- 3) Método manométrico, que determina el O_2 consumido.

1) Métodos colorimétricos y de difusión para la determinación de agua oxigenada y amoníaco (130)(131)

Para la determinación de agua oxigenada, Zeller (132) ha utilizado la oxidación de indigo disulfonato como reacción coloreada y lo ha aplicado a la determinación de varias amino-oxidasas (49).

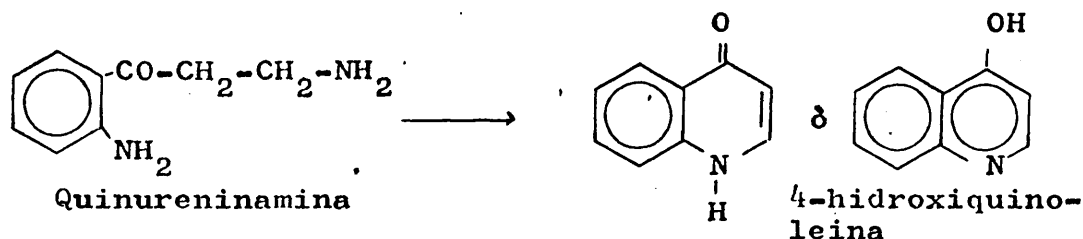
El método propuesto por Braganca, Quastel y Schucher (133), en el que miden el amoníaco liberado por la acción de monoaminoxidasa sobre su sustrato, es un método sensible y de fácil realización. El principio de este método es esencialmente el mismo que el de microdifusión de Conway y Byrne (134), en el cual el amoníaco liberado de una solución alcalina puede difundirse dentro de un compartimiento cerrado a una vasija que contiene ácido. En la técnica de Braganca y sus colaboradores, la reacción enzimática y la difusión del amoníaco se realizan en una vasija del aparato manométrico de Wargurg, y se determina el amoníaco volumétricamente.

2) Métodos colorimétricos y espectrofotométricos para la determinación de aldehidos

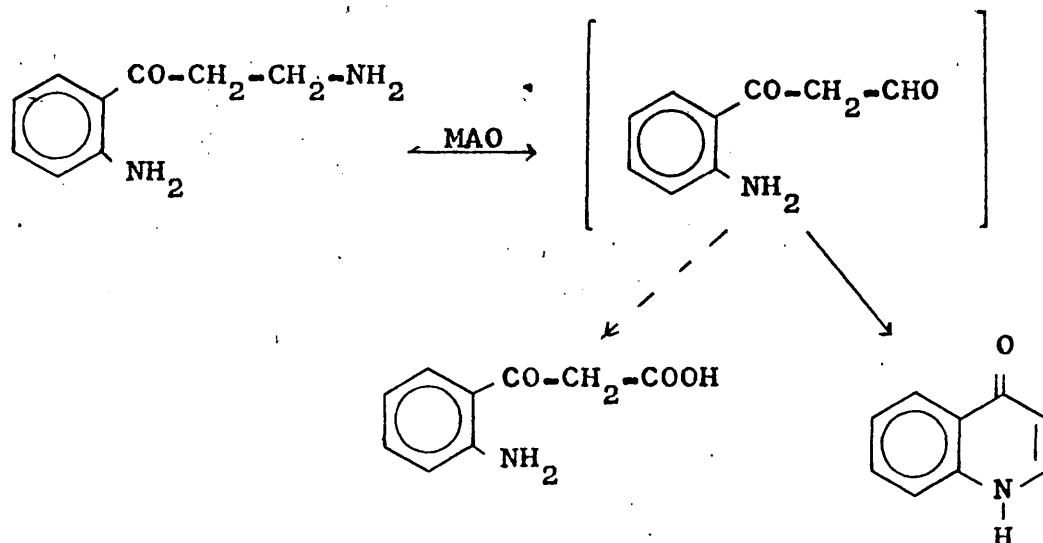
En estos métodos se utilizan como sustratos aminas biológicamente activas, como tiramina, adrenalina, serotonina, quinureninamina, etc., procediendo a la determinación del aldehido formado por procedimientos colorimétricos, espectrofotométricos ó fluorimétricos.

Uno de los mejores métodos basado en la determinación del aldehído formado, es el descrito por Green y Haughton (128) (135), usando tiramina como sustrato, en presencia de semicarbazida. El aldehído que se forma en la reacción enzimática, se fija como semicarbazona, la cual se convierte en la 2,4-dinitrofenil hidrazona, que se extrae con benceno y se valora por colorimetría. Este procedimiento ha sido adaptado al ensayo de inhibidores de monoaminooxidasa por el mismo Green (136).

El método espectrofotométrico de Weissbach (129), utiliza quinureninamina como sustrato, la cual se transforma en 4-hidroxiquinoleína.



La monoaminooxidasa degrada probablemente la quinureninamina al correspondiente aldehído, el cual experimenta una condensación intramolecular, para dar la 4-hidroxiquinoleína. En presencia de aldehído oxidasa pasa al correspondiente ácido.



3) Método manométrico

Este método que utiliza un aparato Warburg, mide el oxígeno consumido por la reacción. Tiene la gran ventaja de que puede utilizarse para cualquier sustrato y es adaptable al ensayo de cualquier inhibidor, aunque éste sea oxidable, si se realiza en presencia de un blanco adecuado.

La aplicación de este método ha sido muy criticada por algunos investigadores como Green y Haughton (128)(135), ya que puede conducir a resultados erróneos. A ello pueden contribuir principalmente dos causas: de una parte que el método es relativamente poco sensible y exige el empleo de concentraciones de sustrato y enzima relativamente altas, si se compara con otras técnicas, como las espectrofotométricas. Por otra parte puede haber un consumo apreciable de oxígeno, debido no solo a la reacción catalizada por MAO, sino también a otras reacciones catalizadas por oxidasas con sustratos endógenos. Aunque es posible evitar este consumo extra de oxígeno por adición de cianuro y semicarbazida a la muestra (137)(138), estos últimos compuestos pueden ocasionalmente complicar considerablemente la interpretación de los resultados obtenidos. No obstante, Creasy (124) ha estudiado con mucho detalle el método manométrico, utilizando tiramina como sustrato, en presencia de cianuro potásico y semicarbazida. Bajo estas condiciones solamente parecen ser activas la monoaminoxidasa y catalasa, se inhiben oxidaciones espontáneas catalizadas por otras oxidasas, y se absorbe oxígeno en la proporción de un átomo por molécula de tiramina desaminada. La tiramina se oxida rápidamente, y el oxígeno consumido crece linealmente en los primeros 30 minutos, siendo también directamente proporcional a la concentración de enzima.

Bajo las condiciones definidas por este autor, que son las utilizadas por nosotros, el método da resultados correctos

y reproducibles. Por otra parte, este método es de aplicación general y sin duda el más utilizado en el ensayo de inhibidores de la enzima.

MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

1) Método para la determinación de la actividad de MAO y su inhibición según Zeller, Ramachander y Zeller (139)

Este método está basado en la gran velocidad de degradación de m-iodobencilamina y en la fuerte absorbancia a 253nm del iodobenzaldehído formado por la acción de MAO sobre m-iodobencilamina. Este producto primario de la reacción no parece sufrir oxidación adicional por oxidoreductasas. Cuando se probaron homogeneizados solubilizados, se obtuvieron curvas de reacción bien definidas durante el primer minuto de incubación, encontrándose una relación lineal, dentro de un amplio campo, entre la concentración enzimática y el incremento de absorbancia, y entre la velocidad de reacción y el recíproco de las concentraciones de sustrato. Este procedimiento ha sido empleado por estos autores para la determinación de concentraciones de MAO en hígado y cerebro de varias especies.

2) Método para la determinación de actividad de MAO según Deitrich y Erwin (140)

Este método está basado en el alto valor de ϵ del p-di metilaminobenzaldehído producido en la reacción enzimática a partir de la p-dimetilaminobencilamina. El producto de reacción tiene un máximo a 352-353 nm con alto $\epsilon \sim 2,77 \cdot 10^4$. El sustrato no tiene absorción en esta zona.

Existen otros métodos espectrofotométricos que aquí no exponemos por no ser de interés en nuestro trabajo.

PARTE EXPERIMENTAL

1) Preparación de la enzima

La enzima ha sido preparada por homogeneización de hígado de ternera fresco con un tampón de fosfato potásico 0,05 M (2-3 cc/g) de pH= 7,0-7,2. El homogeneizado se centrifuga a 2000g durante 30 minutos; el sedimento se deshecha y el sobrenadante se centrifuga de nuevo a 2000 g. durante 30 minutos. El sobrenadante obtenido se centrifuga a 40000 g. durante 1 hora, se toma el sedimento y se homogeneiza en Potter con un volumen de tampón fosfato 0,05 M a pH= 7,0-7,2 igual a los gramos de hígado de partida. Esta suspensión posee alrededor de 75% de la actividad inicial del producto homogeneizado, y se conserva con -- unas gotas de tolueno a temperatura de 0-5°C durante 15 días sin pérdida apreciable de actividad.

Todas las centrifugaciones han sido realizadas a una temperatura de 10-12°C. La preparación, puede también suspenderse en agua, liofilizarse y conservarse a 0-5°C en un desecador sobre cloruro cálcico. La liofilización produce siempre una pequeña inactivación.

Estas preparaciones son más estables que las obtenidas con sacarosa 0,25 M (141)(142). Los ensayos de inhibición han sido realizados determinando la actividad enzimática por el método manométrico (143), con tiramina como sustrato, según Crea-sy (124). La enzima ha sido preincubada con el inhibidor durante 20 minutos antes de la adición del sustrato en presencia de aire a 37°C. Los valores de pI_{50} han sido determinados gráficamente.

2) Determinación manométrica de monoaminooxidasa y ensayo de inhibidores (143)

Se ha utilizado el método descrito por Creasy (124) con tiramina como sustrato, utilizando un respirómetro Warburg, de la casa B. Braun Melsungen (West Germany).

Los manómetros se cargaron con solución Brodie* y se utilizaron vasitos de 15 ml con tubo lateral y una célula central. Tanto los vasitos como los manómetros se calibraron con mercurio bidestilado. La constante K_{O_2} para cada pareja manómetro-vaso se calculó por la ecuación: (143)

$$K_{O_2} = \frac{V_g \frac{273}{T} + \alpha V_f}{P_0} \quad I$$

siendo V_f = volumen total de la fase líquida en los vasitos = 2,60 ml

V_g = volumen total en la fase gaseosa = $V - V_f$

V = volumen para cada pareja manómetro-vasito, determinado por calibrado con mercurio bidestilado

T = temperatura en °K a la que se realizan las experiencias

α = coeficiente de solubilidad del O_2 en el medio de reacción a 37°C = 0,024 ml de gas/ml

P_0 = valor de una atmósfera en la solución Brodie:

10000 mm = 760 mm de mercurio a 37°C

La actividad de MAO se mide manométricamente a 37°C mediante la absorción de oxígeno durante la desaminación de tiramina en presencia de semicarbazida 10^{-2} M y de cianuro potásico

*Brodie's Solution Type TF II A-Th.B. Braun Apparetebau Melsungen (West Germany)

10^{-3} M. Bajo estas condiciones, solo MAO y catalasa parecen ser activas y el oxígeno se absorbe en la proporción de un átomo por molécula de tiramina degradada.

La tiramina se oxida rápidamente y la cantidad de oxígeno absorbido es lineal durante los primeros 30 minutos de la reacción, siendo la velocidad de ésta directamente proporcional a la concentración de MAO.

Se han utilizado los siguientes reactivos:

- 1) Tampón de fosfato potásico 0,25 M, pH = 7,2. Se mezclan soluciones 0,25 M de fosfato mono- y dipotásico para dar pH = 7,2 en un medidor de pH Beckman.
- 2) Soluciones 0,01 M de cianuro potásico y 2 M de hidróxido potásico.
- 3) Solución de hidrocloreuro de semicarbazida 0,1 M a pH = 7. Se prepara como sigue:
2,94 g. de hidrocloreuro de semicarbazida (Fluka AG. Buchs, Suiza) se disuelven en unos 200 ml de agua destilada, se ajusta con solución de hidróxido potásico hasta pH = 7, se diluye a 250 ml y se filtra.
- 4) Solución de hidrocloreuro de tiramina 0,1 M, pH = 7. Se prepara como sigue:
0,4337 g de hidrocloreuro de tiramina (Fluka AG. Buchs, Suiza) en 20 ml de agua destilada, se ajustan con solución de hidróxido potásico hasta pH = 7 y se diluye a 25 ml.

Solución de MAO, que se prepara diluyendo con tampón de fosfato potásico 0,05 M, pH = 7,2, para que presente una actividad adecuada la preparación descrita en la pag. 163. Esta solución debe prepararse inmediatamente antes de su uso. Por último en el vasito se pipetea las siguientes sustancias:

- a) 0,25 ml de tampón fosfato potásico 0,25 M, pH = 7,2
- b) 0,25 ml de solución de hidrocloreuro de semicarbazida 0,1M

- c) 1,00 ml de solución enzimática
- d) 0,50 ml de agua destilada (ó solución de inhibidor)
- e) 0,25 ml de solución de cianuro potásico 0,01 M.

En el tubo lateral de cada vaso se pipetea 0,25 ml de hidrocloreuro de tiramina 0,1 N (ó agua destilada).

En la célula central de cada vaso se pipetea 0,10 ml de solución de hidróxido potásico 2M sobre 1 cm² de papel de filtro, cuya misión es facilitar la absorción del posible CO₂ presente en el sistema.

El volumen total en el vasito es de 2,60 ml.

En las medidas de actividad de inhibidores se sustituyen los 0,50 ml de agua destilada del vasito, por 0,10 ml de solución de inhibidor y 0,40 ml de agua. En los vasitos utilizados como blanco (para medir el consumo de O₂ endógeno), se sustituyen los 0,25 ml de solución de tiramina del tubo lateral por 0,25 ml de agua destilada.

Una vez llenos los vasitos se colocan en su correspondiente manómetro y se introducen en el baño termostático a 37°C. Después de 20 minutos de incubación se vierte en cada vaso el contenido del tubo lateral, y se ajusta la escala manométrica a 150. En el minuto 30 se cierran las llaves de los manómetros y se hace una lectura a tiempo cero, y en intervalos de 10 minutos se realizan las demás lecturas, hasta un total de 6. Una vez acabada la experiencia, cada lectura manométrica se corrige por el cambio de presión habido en un termobarómetro y se calcula el consumo de O₂ en μ l expresándolo en consumo medio de O₂/min. en μ l.

Con la preparación de enzima descrita en la página 163, se obtienen medidas correctas con una dilución de 1:3 con valores de consumo de O₂ hasta de 1,6-1,8 μ l/min.

Ensayo de inhibidores de monoaminoxidasa

Los inhibidores se ensayaron disueltos en dioxano, previamente purificado, siguiendo el método que se describe a continuación:

De cada producto se prepararon disoluciones $1,25 \cdot 10^{-2}$ M, añadiendo en los vasitos 0,1 ml de disolución que corresponde a una concentración $5 \cdot 10^{-4}$ M de inhibidor en el medio de reacción. Una vez realizadas las medidas, aquellos productos que mostraron inhibición superior al 70%, se volvieron a medir a concentraciones más diluidas, como 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} y 10^{-8} . En cada caso se calculó el % de inhibición tomando como actividad 100% la de la enzima en condiciones idénticas y sin inhibidor, pero con 0,1 ml de dioxano disolvente. Con estos resultados se hicieron unos gráficos con % de inhibición frente a $pI = -\log [I]$ y se obtenía $pI_{50} = -\log [I]_{50}$, que produce el 50% de inhibición, y a partir del pI_{50} se calculó la concentración de inhibidor que produce 50% de inhibición.

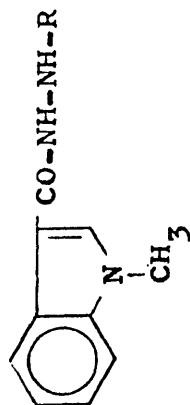
Para los productos que presentaron mayor actividad que la Iproniazida (1-isoniconoil-2-isopropil hidracina) se calculó su actividad relativa X.


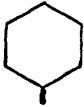

$$X = \frac{[I]_{50} \text{ Iproniazida}}{[I]_{50} \text{ Producto}}$$

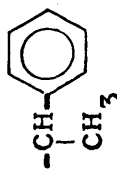
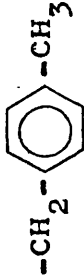
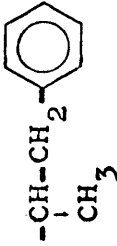
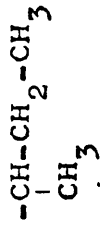

En las Tablas II, III, IV y V se resumen las medidas de inhibición de las hidracidas estudiadas frente a monoaminoxidasa particulada de hígado de ternera.

TABLA II

Ensayo de los productos sintetizados como inhibidores de monoaminooxidasa
Derivados de fórmula



Nº	R	PI ₅₀	(I) ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
0	Iproniazida	3,40	4.10 ⁻⁴	1	_____	agua
1	-CH-CH ₃ CH ₃	4,75	1,78.10 ⁻⁵	22	_____	Dioxano
2	-CH ₂ -CH ₃	5,55	2,80.10 ⁻⁶	142,9	_____	"
3	-CH-(CH ₂) ₂ -CH ₃ CH ₃	4,65	2,24.10 ⁻⁵	17	_____	"
4	-CH ₂ -CH ₂ - 	5,60	2,50.10 ⁻⁶	160	_____	"
5		_____	_____	_____	75,5% a 5.10 ⁻⁴	"
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	4,95	3,17.10 ⁻⁵	12,6	_____	"
7	-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃	4,85	1,42.10 ⁻⁵	28	_____	"
8	-CH ₂ - 	_____	_____	_____	28,9% a 5.10 ⁻⁴	"

Nº	R	PI_{50}	$(I)_{50}$	X	Observaciones	Disolvente
9		5,20	$6,30 \cdot 10^{-6}$	63,4	_____	Dioxano
10		_____	_____	_____	75% a $5 \cdot 10^{-4}$	"
11		_____	_____	_____	69% a $5 \cdot 10^{-4}$	"
12		4,85	$1,42 \cdot 10^{-5}$	28	_____	"
13		4,60	$2,50 \cdot 10^{-5}$	16	_____	"

$[I]_{50}$ = Concentración de inhibidor que, bajo las condiciones de ensayo, produce 50% de inhibición.

$$PI_{50} = -\log [I]_{50} = \log \frac{1}{[I]_{50}}$$

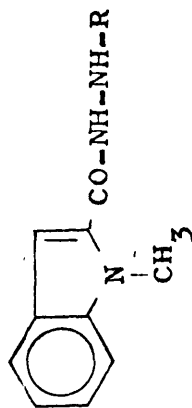
X = Actividad del compuesto referida a Iproniazida y expresada por:

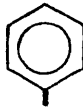
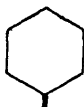
$$X = \frac{[I]_{50} \text{ Iproniazida}}{[I]_{50} \text{ Producto}} \cdot 100$$

TABLA III

Ensayo de los productos sintetizados como inhibidores de monoaminooxidasa

Derivados de fórmula



Nº	R	pI ₅₀	(I) ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
0	Iproniazida					
1	-CH-CH ₃ CH ₃	3,40 5,75	4.10 ⁻⁴ 1,78.10 ⁻⁶	1 224	_____ _____	agua Dioxano
2	-CH ₂ -CH ₃	5,60	2,52.10 ⁻⁶	158	_____	"
3	-CH-(CH ₂) ₂ -CH ₃ CH ₃	4,40	3,99.10 ⁻⁵	10	_____	"
4	-CH ₂ -CH ₂ - 	4,45	3,55.10 ⁻⁵	11	_____	"
5		_____	_____	_____	22,5% a 5.10 ⁻⁴	"
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	4,85	1,42.10 ⁻⁵	28	_____	"
7	-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃	_____	_____	_____	64,4% a 5.10 ⁻⁴	"

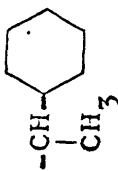

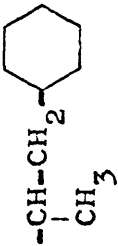
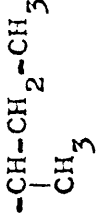

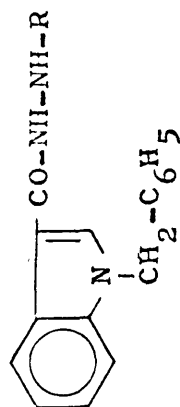
Nº	R	PI ₅₀	(I) ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
9		4,45	3,55.10 ⁻⁵	11	_____	Dioxano
10		_____	_____	_____	58,5% a 5.10 ⁻⁴	"
11		4,75	1,78.10 ⁻⁵	22	_____	"
12		4,90	1,26.10 ⁻⁵	31	_____	"
13		5,40	4,00.10 ⁻⁶	100	_____	"

TABLA IV

Ensayo de los productos sintetizados como inhibidores de monoaminooxidasa
Derivados de fórmula




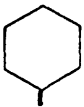
Nº	R	pI ₅₀	(I) ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
0	Iproniazida	3,40	4.10 ⁻⁴	1	_____	agua
1	-CH-CH ₃ CH ₃	6,70	2.10 ⁻⁷	2000	_____	Dioxano
2	-CH ₂ -CH ₃	5,30	5,02.10 ⁻⁶	60	_____	"
3	-CH-(CH ₂) ₂ -CH ₃ CH ₃	4,05	8,92.10 ⁻⁵	4,5	_____	"
4	-CH ₂ -CH ₂ - 	5,15	7,08.10 ⁻⁶	56	_____	"
5		_____	_____	_____	23% a 5.10 ⁻⁴	"
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	5,55	2,82.10 ⁻⁶	141	_____	"
7	-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃	4,55	2,82.10 ⁻⁵	14	_____	"

TABLA IV (continuación)

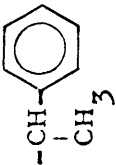

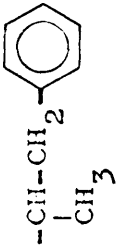
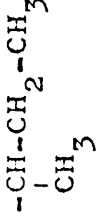

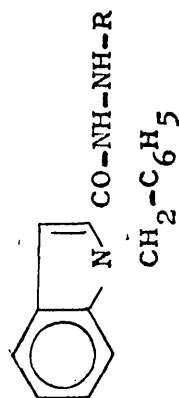
Nº	R	pI ₅₀	(I) ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
9		—	—	—	32,5% a 5.10 ⁻⁴	Dioxano
10		—	—	—	40,0% a 5.10 ⁻⁴	"
11		—	—	—	53,0% a 5.10 ⁻⁴	"
12		4,65	2,24.10 ⁻⁵	16	—	"
13		4,10	7,95.10 ⁻⁵	5	—	"

TABLA V

Ensayo de los productos sintetizados como inhibidores de monoaminooxidasa
Derivados de fórmula




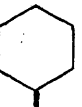
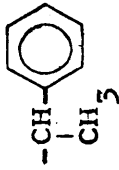
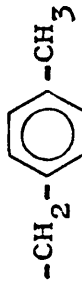
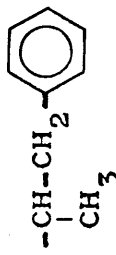
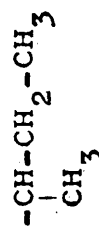
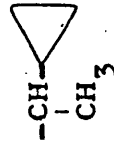
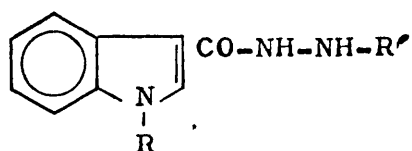
Nº	R	pI ₅₀	(I) ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
0	Iproniazida	3,40	4.10 ⁻⁴	1	—	agua
1	-CH-CH ₃ CH ₃	—	—	—	54,6% a 5.10 ⁻⁴	Dioxano
2	-CH ₂ -CH ₃	6,20	6,3.10 ⁻⁷	634	—	"
3	-CH-(CH ₂) ₂ -CH ₃ CH ₃	—	—	—	56,0% a 5.10 ⁻⁴	"
4	-CH ₂ -CH ₂ - 	—	—	—	51,0% a 5.10 ⁻⁴	"
5	- 	—	—	—	35,5% a 5.10 ⁻⁴	"
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	5,90	1,1.10 ⁻⁶	333	—	"
7	-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃	—	—	—	24,9% a 5.10 ⁻⁴	"

TABLA V (continuación)

Nº	R	pI ₅₀	(I) ₅₀	X	Observaciones	Disolvente
9		—	—	—	55,4% a 5.10^{-4}	Dioxano
10		—	—	—	50,0% a 5.10^{-4}	"
11		—	—	—	30,4% a 5.10^{-4}	"
12		—	—	—	32,2% a 5.10^{-4}	"
13		—	—	—	25,5% a 5.10^{-4}	"

COMENTARIO DE LOS RESULTADOS Y DISCUSION DE
RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

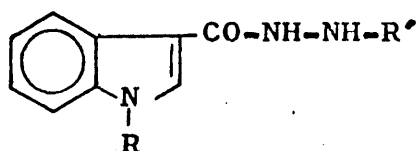
Las Tablas II y IV, muestran la actividad como inhibidores de monoaminooxidasa de las dos series de compuestos de estructura general



con el radical R= metilo y R= bencilo. Sin tener en cuenta por ahora el radical R', puede deducirse de dichas Tablas que, en general, la actividad está más favorecida para el radical de pequeño tamaño, metilo, que para el radical más voluminoso, bencilo.

Hemos comparado nuestros resultados con los descritos por O. Nieto (101), que estudia una serie análoga de productos con R= H, encontrando los datos siguientes que exponemos en la Tabla V.

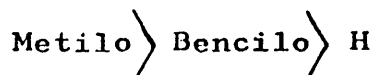
TABLA V
ACTIVIDADES INHIBIDORAS DE MAO COMPARATIVAS EN VALORES DE
X PARA COMPUESTOS DE FORMULA




COMPUESTO No	R'	R=CH ₃	R=C ₆ H ₅ CH ₂ -	R=H (101)
1	-CH(CH ₃) ₂	22	2000	5
2	-CH ₂ -CH ₃	143	80	—
3	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -CH ₃	17	4,5	—
4	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	160	56	—
5	-C ₆ H ₁₁	(a)	(a)	(a)
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	13	141	2
7	-CH(CH ₂ -CH ₃) ₂	28	14	—
8	-CH ₂ -C ₆ H ₅	(a)	—	(a)
9	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	63	(a)	13
10	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	(a)	(a)	(a)
11	-CH(CH ₃)CH ₂ -C ₆ H ₅	(a)	(a)	—
12	-CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₃	28	16	4
13	-CH(CH ₃) ₂	16	5	—


(a) Inhibición inferior a 75% a $5 \cdot 10^{-4}$.

Comparando nuestros resultados en los compuestos N-sustituídos, y los obtenidos por O. Nieto para productos sin sustituir en el N-indólico, observamos que, en general, son más inhibidores los productos N-sustituídos, y a excepción de los compuestos números 1 y 6, que presentan en la serie R= metilo una inhibición inferior que en la serie R= bencilo, las hidracidas de la serie R= metilo son de actividad inhibidora superior a las de la serie R= bencilo. Con excepción pues, de los casos 1 y 6, podemos afirmar que:



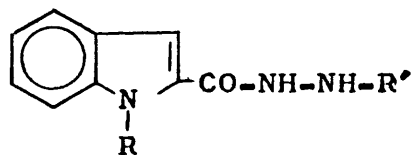
Por lo que se refiere al sustituyente R' sobre la cadena lateral, no resulta sencillo poder sacar conclusiones. En general, en la serie R= metilo, se ha observado que para R'= alifático los compuestos son activos como inhibidores, desde X= 143 para R'=-CH₂-CH₃, pasando por los productos de R'=-CH(CH₂-CH₃)₂ (X=28), -C(CH₃)CH₂-CH₃ (X=28), -CH(CH₃)₂ (X=22), -CH(CH₃)CH₂-CH₂-CH₃ (X=17), -C(CH₃) (X=16), hasta R'=-CH₂-CH₂-CH₃ (X=13). Cuando R'=C₆H₁₁ el compuesto es muy poco activo.

Para la misma serie, con R' arilalquilico ó aromático, el radical más activo es el fenetilo, con X= 160, siguiéndole el radical CH(CH₃)C₆H₅ (X=63). Los demás compuestos de la serie no son activos.

Para la serie de hidracidas con R= bencilo, se ha observado que los compuestos con R'=alifático son activos, aunque no siguen el mismo orden que en la serie R= metilo. El compuesto más activo de esta serie corresponde a R'=-CH(CH₃)₂ que es 2000 veces más activo que la Iproniazida, siguiéndole los radicales -CH₂-CH₂-CH₃ (X=141), -CH₂-CH₃ (X=80), -CH(CH₃)CH₂-CH₃ (X=16), -CH(CH₂-CH₃)₂ (X=14), -CH(CH₃) (X=5) y CH(CH₃)+CH₂-CH₂-CH₃ (X=4,5). El producto con R'= C₆H₁₁ tampoco es activo en

esta serie. Según estos datos, son más activos en esta serie de hidracidas, aquellos compuestos que tienen la cadena unida al NH hidracídico en forma lineal, no ramificada, con un número de carbonos de 2 a 3, excepto en el caso de $R' = \text{isopropilo}$, que es la hidracida más activa de la serie. Cuando R' es arilalquílico, el único compuesto activo corresponde al radical fenetilo (hecho observado también en la serie con $R = \text{metilo}$), que es 56 veces más activo que la Iproniazida.

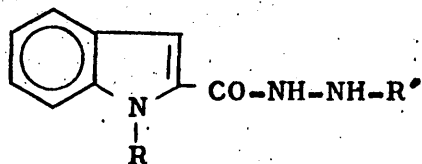
Las Tablas III y V muestran la actividad como inhibidores de monoaminooxidasa de las dos series de compuestos de estructura general



para $R = \text{metilo}$ y $R = \text{bencilo}$.

Hemos comparado nuestros resultados con los obtenidos por M. Bernabé (100), que estudia una serie análoga de compuestos con $R = H$, encontrando los siguientes datos que exponemos en la Tabla VI.

TABLA VI
ACTIVIDADES INHIBIDORAS DE MAO COMPARATIVAS EN VALORES DE
X PARA COMPUESTOS DE FORMULA



COMPUESTO No	R'	R=CH ₃	R=C ₆ H ₅ CH ₂ -	R=H (100)
1	-CH(CH ₃) ₂	224	(a)	4
2	-CH ₂ -CH ₃	158	634	3
3	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -CH ₃	10	(a)	(a)
4	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	11	(a)	2
5	-C ₆ H ₁₁	(a)	(a)	(a)
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	28	333	2
7	-CH(CH ₂ -CH ₃) ₂	(a)	(a)	(a)
8	-CH ₂ -C ₆ H ₅	—	—	(a)
9	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	11	(a)	(a)
10	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	(a)	(a)	(a)
11	-CH(CH ₃)CH ₂ -C ₆ H ₅	22	(a)	(a)
12	-CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₃	31	(a)	(a)
13	-CH(CH ₃)	100	(a)	—

(a) Inhibición inferior a 75% a $5 \cdot 10^{-4}$.

Teniendo en cuenta estos datos, observamos que también para este tipo de compuestos la N-sustitución es favorable, especialmente para el caso R= metilo. En la serie de hidracidas con R= bencilo, se han encontrado únicamente dos compuestos activos, para $R'=\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (X=634) y $R'=\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (X=333), que superan en actividad a todos los de la serie R= metilo, y en los que se observa cadena lineal con 2 y 3 átomos de carbono.

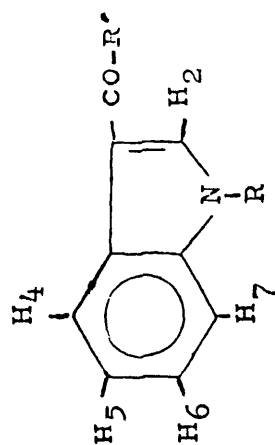
En la serie de productos con R= metilo, se observa que cuando R' es alifático, los compuestos son activos, a excepción de $R'=\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ y C_6H_{11} . Este último radical tampoco es favorable en las dos series de productos con la cadena lateral en la posición 3 del núcleo indólico. El compuesto más activo de esta serie corresponde al radical $R'=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (X=224), siguiéndole los de $R'=-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (X=158), $-\text{CH}(\text{CH}_3) \triangleleft$ (X=100), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (X=31), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (X=28). De los resultados de las medidas de inhibición de los compuestos de esta serie cuando R' es alifático, no puede sacarse ninguna conclusión sobre si es favorable a la inhibición las cadenas lineales ó ramificadas.

Para esta misma serie de R= metilo y R'=arilalquilico ó aromático, el producto más activo corresponde a $R'=-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ (X=22), siguiéndole los que tienen los radicales $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ (X=11). El compuesto de $R'=-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ no es activo.

RESUMEN DE LAS RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

- En general, las 1-[2 ó 3-(N-alquilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas, tienen mayor poder de inhibición sobre monoaminoxidasa, que las correspondientes hidracidas sin sustituir en el N-indólico.
- Con algunas excepciones, el radical metilo sobre el N-indólico es más favorable a la inhibición que el radical bencilo.
- De los resultados de las medidas de inhibición con las 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas no es posible sacar conclusiones claras sobre la influencia de los radicales alquilo, arilalquilo ó aromático de la cadena lateral, sobre el poder de inhibición.
- A partir de los datos de medidas de inhibición con la serie 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas, se observa que son más activos como inhibidores, los compuestos que tienen la cadena unida al N-H hidracídico en forma lineal, no ramificada, con un número de carbonos de 2 a 3, excepto en el caso de la 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-isopropilhidracina, que es la hidracida más activa de la serie.
- Por los resultados obtenidos en las medidas de inhibición con la serie de 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas, no ha sido posible establecer ninguna conclusión sobre la influencia de la cadena lateral en el poder de inhibición de estos compuestos.
- En la serie de 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas, se han encontrado únicamente dos compuestos activos, ambos con cadena alifática unida al N-H hidracídico, con 2 y 3 átomos de carbono.

TABLAS DE DATOS DE ESPECTROSCOPÍA RMN



Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
1	H	-O-CH ₂ -CH ₃	0,57 1,80 2,11 2,70 5,62 8,62	señal ancha multiplete doblete J=5,4 multiplete cuartete J=7,7 triplete J=7,7	1H -NH- indol 1H H ₄ " 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 2H -O-CH ₂ -CH ₃ 3H -O-CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃
1'	H	-O-CH ₂ -CH ₃	-1,90 1,85 2,55 5,70 8,70	señal ancha multiplete multiplete cuartete J=7,3 triplete J=7,3	1H -NH- indol 2H H ₂ -H ₄ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 2H -O-CH ₂ -CH ₃ 3H -O-CH ₂ -CH ₃	DMSO
2	CH ₃	-O-CH ₂ -CH ₃	1,75 2,20 2,65 5,60 6,20 8,60	multiplete singlete multiplete cuartete J=7,7 singlete triplete J=7,7	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 2H -O-CH ₂ -CH ₃ 3H N-CH ₃ 3H -O-CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃

TABLA I (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multipl. Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
3	CH ₃	-NH-NH ₂	2,00 2,31 2,70 4,85 6,23	multiplete singlete multiplete señal ancha singlete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 2H N-NH ₂ 3H N-CH ₃	CDCl ₃
3'	CH ₃	-NH-NH ₂	1,80 1,82 2,40 6,17	multiplete singlete multiplete singlete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 3H N-CH ₃	CF ₃ -COOH
4	CH ₃	-NH-N=C-CH ₃ CH ₃	0,95 1,70 1,91 2,70 6,27 7,91 8,02	señal ancha multiplete singlete multiplete singlete dos singletes	1H -NH-N= 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 3H N-CH ₃ 6H =C-CH ₃ CH ₃	CDCl ₃

TABLA I (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multipl. cida	Asignaciones	Disolvente	
4	CH ₃	-NH-N=C-CH ₃ CH ₃	1,75 2,60 6,15 8,02 7,98	multiplete multiplete singlete dos singletes	2H H ₂ -H ₄ indol 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 3H N-CH ₃ 6H =C-CH ₃ CH ₃	DMSO	
5	CH ₃	-NH-N=CH-CH ₃	0,40 1,70 1,90 2,64	señal ancha multiplete singlete multiplete	1H -NH-N= 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y =CH-CH ₃ 3H N-CH ₃ 3H =CH-CH ₃	CDCl ₃	
5	CH ₃	-NH-N=CH-CH ₃	6,22 7,97	singlete doblete J=6,0			
5	CH ₃	-NH-N=CH-CH ₃	1,75 2,55	multiplete multiplete	2H H ₂ -H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y =CH-CH ₃ 3H N-CH ₃ 3H =CH-CH ₃	DMSO	
6	CH ₃	-NH-N=C-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	6,15 8,05 1,50 1,76 1,83 2,73	singlete doblete J=6,0 señal ancha multiplete singlete multiplete			
6	CH ₃	-NH-N=C-CH ₂ -CH ₃ CH ₃			1H NH-N= 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y	CDCl ₃	

TABLA I (continuación)


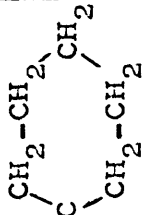
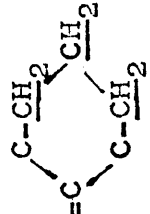


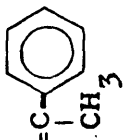
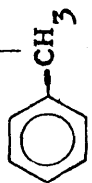

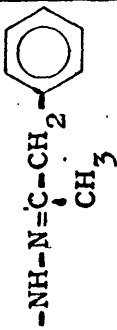
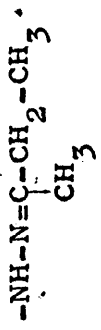
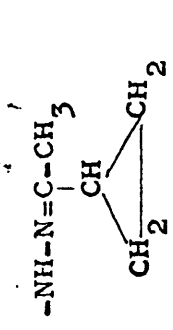
Nº	R	R'	Valores τ	Multipl. Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
7	CH_3	$\text{-NH-N=CH-CH}_2\text{-}$ 	6,18	singlete	3H N-CH_3	DMSO
			7,76	multiplete	2H $\text{=C-CH}_2\text{-}$ CH_3	
			8,05	singlete	3H $\text{=C-CH}_2\text{-}$ CH_3	
			8,40	multiplete	2H $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	
			9,01	triplete J=6,6	3H $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	
			1,70	multiplete	1H H_4	
			1,90	singlete	1H H_2	
			2,60	multiplete	10H $\text{H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7$	
					5 protones de $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$, =CH-CH_2 y -NH-N=	
			6,18	singlete	3H N-CH_3	
8	CH_3	-NH-N=C 	6,32	doblete J=6,0	2H $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	CDCl_3
			1,80	multiplete	1H H_4	
			1,86	singlete	1 H_2	
			2,70	multiplete	4H $\text{H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7$ -NH-N=	
			6,20	singlete	3H N-CH_3	
			7,57	multiplete	4H $\text{CH}_2\text{-}$ $\text{=C-CH}_2\text{-}$	

TABLA I (continuación)

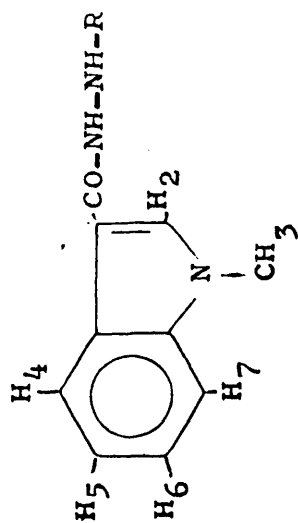
No	R	R'	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
9	CH ₃	-NH-N=CH-CH ₂ -CH ₃	8,28	multiplete	6H 	
			1,75	multiplete	1H H ₄ indol	DMSO
			1,78	singlete	1H H ₂ "	"
			2,55	multiplete	5H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y NH-N= y	" y
					=CH-CH ₂	
			6,13	singlete	3H N-CH ₃	
			7,70	multiplete	2H =CH-CH ₂ -CH ₃	
			8,90	triplete J=7,7	3H =CH-CH ₂ -CH ₃	
10	CH ₃	-NH-N=C-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃	1,23	señal ancha	1H NH-N=	CDCl ₃
			1,60	multiplete	1H H ₄ indol	
			1,71	singlete	1H H ₂ "	
			2,65	multiplete	3H H ₅ -H ₆ -H ₇ "	
			6,16	singlete	3H N-CH ₃	
			7,58			
			7,62	2 cuatripletos J=7,3	4H =C-CH ₂ - CH ₂ -	
			8,79			
			8,83	2 tripletes J=7,3	6H =C-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃	

Nº	R	R'	Valores τ	Multipl. Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
11	CH ₃		1,25 2,10 5,73	multiplete multiplete singlete	3H -NH-N= y H ₂ -H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y =CH-  3H N-CH ₃	DMSO
12	CH ₃		1,60 1,73 2,25 2,65	multiplete singlete multiplete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 2H -NH-N= y H ₇ " 7H H ₅ -H ₆ " y 5 H de C ₆ H ₅	DMSO
13	CH ₃		6,20 7,63 1,30 2,13 5,74 7,33	singlete singlete multiplete multiplete singlete singlete	3H N-CH ₃ 3H CH ₃ -C= 3H -NH-N= y H ₂ -H ₄ indol 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y =CH-  3H N-CH ₃ 3H CH ₃ -C ^H ₆ H ₅	DMSO

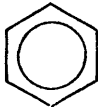
Nº	R	R'	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
14	CH ₃	 <chem>CN(C)Cc1ccccc1</chem>	0,50 1,30 1,87 2,45 6,02 6,07 7,77	señal ancha multiplete singlete multiplete singlete singlete singlete	1H -NH-N= 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 5H de C ₆ H ₅ y 2H -CH ₂ -C= CH ₃ 3H N-CH ₃ 3H =C-CH ₂ - CH ₃	CDCl ₃
15	CH ₃	 <chem>CN(C)C=C(C)C</chem>	0,70 1,34 2,34 5,90 7,28 7,73 8,56	señal ancha multiplete multiplete singlete cuartete J=7,7 singlete triplete J=7,7	1H -NH-N= 2H H ₂ -H ₄ indol 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 3H N-CH ₃ 2H =C-CH ₂ -CH ₃ 3H N=C-CH ₃ 3H =C-CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃
16	CH ₃	 <chem>CN(C)Cc1ccccc1</chem>	1,00 1,61 1,70 2,57 6,14	señal ancha multiplete singlete multiplete singlete	1H -NH-N= 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 3H N-CH ₃	CDCl ₃

Nº	R	R'	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
16			8,07	multiplete	1H = C-CH ₂	
			8,16	singlete	3H = C-CH ₃	
			9,18	doblete J=6,8	4H = C-CH-CH ₂	



TABLA II

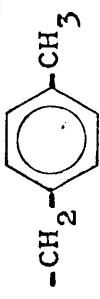
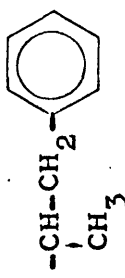


Nº	R	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
1	$\begin{array}{c} \text{-NH-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1,85 2,18 2,55 6,12 6,20 6,65 8,84	multiplete singlete multiplete señal ancha singlete multiplete J=6,8 doblete J=6,8	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " Y CO-NH- 1H NH-NH-CH- 3H N-CH ₃ 1H NH-CH- 6H -CH-CH ₃ CH ₃	CDCl ₃
2	-CH ₂ -CH ₃	2,00 2,30 2,65 6,15 6,24 6,96	multiplete singlete multiplete señal ancha singlete cuartete distorsio- nado J=7,7	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " Y CO-NH- 1H NH-NH-CH ₂ 3H N-CH ₃ 2H NH-CH ₂ -	CDCl ₃

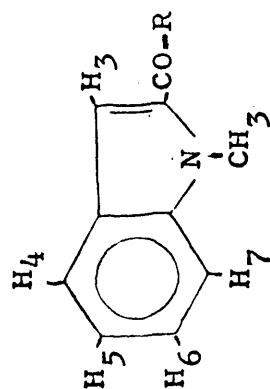
Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
2		8,84	triplete J=7,7	3H $\text{CH}_2\text{-CH}_3$	
3	$\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ CH_3	1,85 2,20 2,55	multiplete singlete multiplete	1H H_4 indol 1H H_2 " 4H $\text{H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7$ " y CO-NH-	CDCl_3
		6,05 6,20 6,80 8,55 8,87 8,92	señal ancha singlete multiplete multiplete doblete J=6,0 triplete J=10,2	1H NH-NH-CH- 3H N-CH_3 1H -NH-CH- 4H $\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 3H -CH-CH_3 3H $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	
4	 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2,00 2,43 2,75 5,10 6,37 6,80 7,06	multiplete singlete multiplete señal ancha singlete doblete J=6,0 doblete J=6,0	2H CO-NH- y H_4 indol 1H H_2 " 8H $\text{H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7$ " y 5H de C_6H_5 1H NH-NH-CH_2 3H N-CH_3 2H $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ 2H -NH-CH_2	CDCl_3

Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
5	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH} \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} $	2,05 2,30 2,70 4,30 6,23 7,05 8,20	multiplete singlete multiplete señal ancha singlete multiplete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y CO-NH- 1H NH-CH 3H N-CH ₃ 1H -NH-CH-CH ₂ - 4H -CH-CH ₂ - 6H $\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_2 \end{array}$	CDCl ₃
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	2,05 2,32 2,70 5,65 6,22 7,04 8,40 9,02	multiplete singlete multiplete señal ancha singlete triplete J=7,3 multiplete J=7,3 J=6,6 triplete J=6,6	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y CO-NH- 1H -NH-CH ₂ - 3H N-CH ₃ 2H NH-CH ₂ - 2H CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ 3H CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃

Nº	R	Valores	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
7	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	2,00 2,30 2,67 5,20 6,28 7,10 8,45	multiplete singlete multiplete señal ancha singlete multiplete J=5,1 multiplete J=5,1 J=6,8 triplete J=6,8	2H CO-NH- y H ₄ indol 1H H ₂ indol 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 1H NH-CH- 3H N-CH ₃ 1H NH-CH-CH ₂ 4H -CH-CH ₂ 6H -CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃
8	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{-CH}_2\text{-} \end{array}$ 	1,70 2,60	multiplete multiplete	4H -CH ₂ -NH y H ₂ -H ₄ indol 9H 5H de C ₆ H ₅ -C, CO-NH- y H ₅ -H ₆ -H ₇ indol 3H N-CH ₃	DMSO
9	 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,60 5,65 5,68 6,30 8,57	multiplete señal ancha multiplete singlete doblete J=6,0	11H H ₂ -H ₄ -H ₅ -H ₆ -H ₇ indol CO-NH- y 5H de C ₆ H ₅ 1H NH-CH- 1H NH-CH- 3H N-CH ₃ 3H CH-CH ₃	CDCl ₃

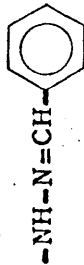
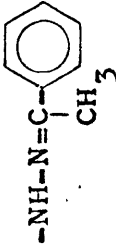

Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
10		2,11 2,35 2,69 5,84 6,23 7,54	multiplete singlete multiplete singlete singlete singlete	2H CO-NH y H ₄ indol 1H H ₂ " 7H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y 4H de C ₆ H ₄ 2H NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ - 3H N-CH ₃ 3H -C ₆ H ₄ -CH ₃	CDCl ₃
11		2,10 2,40 2,73 6,24 7,12 7,27 8,85	multiplete singlete mezclado con señal ancha multiplete singlete mezclado con señal ancha multiplete J=7,7 doblete J=6,0 2 dobletes J=7,7	1H H ₄ indol 2H H ₂ " y CO-NH- 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ indol y 5H de C ₆ H ₅ 4H N-CH ₃ y NH-CH 1H -CH-CH ₂ - CH ₃ 2H -CH-CH ₂ - CH ₃ 3H -CH-CH ₃	CDCl ₃

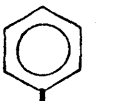

Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	1,95 2,30 2,65 5,35 6,33 6,94	multiplete singlete multiplete señal ancha singlete multiplete J=6,0	2H CO-NH y H ₄ indol 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 1H NH-CH 3H N-CH ₃ 1H -CH-CH ₂ - CH ₃	CDCl ₃
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{-CH-CH-CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	8,50 8,90 2,00 2,30 2,33 2,70 6,23 6,25 7,65 8,79 9,60	multiplete J=6,0 J=7,7 doblete J=6,0 multiplete señal ancha singlete multiplete singlete señal ancha multiplete J=6,6 doblete J=6,6 multiplete	2H -CH-CH ₂ -CH ₃ 3H -CH-CH ₃ 1H H ₄ indol 1H CO-NH- 1H H ₂ " 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 3H N-CH ₃ 1H NH-CH 1H NH-CH 3H CH-CH ₃ -CH ₂ 5H -CH-CH ₂	CDCl ₃



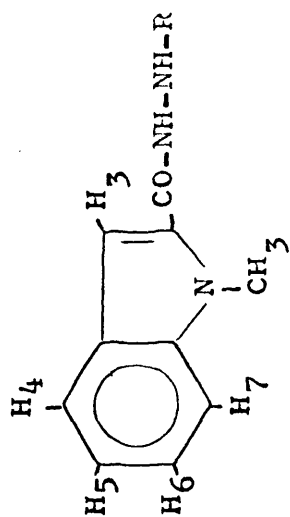
Nº	R	Valores	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
1.	$-O-CH_2-CH_3$	2,00 2,62	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 4H H ₃ -H ₅ -H ₆ -H ₇ indol	CDCl ₃
		5,57 5,90 8,60	cuartete J=7,7 singlete triplete J=7,7	2H $-O-CH_2-CH_3$ 3H N-CH ₃ 3H $-CH_2-CH_3$	
2	$-NH-NH_2$	2,55	multiplete	5H H ₄ -H ₅ -H ₆ -H ₇ indol y NH-NH ₂	CDCl ₃
		3,13 5,90 5,96	singlete señal anchã singlete	1H H ₃ indol 2H $-NH-NH_2$ 3H N-CH ₃	
3	$-NH-N=C-CH_3$ CH ₃	1,10 2,35 2,75 3,08 6,00 7,90 8,08	señal anchã multiplete multiplete singlete singlete dos singletes	1H CO-NH 1H H ₄ indol 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 1H H ₃ " 3H N-CH ₃ 6H $=C-CH_3$ CH ₃	CDCl ₃

Nº	R	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
4	$-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_3$	0,65 2,35 2,60	señal ancha multiplete multiplete	1H CO-NH- 1H H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y -N=CH-	CDCl ₃
5	$-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	3,03 5,99 7,93 2,30 2,70	singlete singlete doblete J=6,0 multiplete multiplete	1H H ₃ indol 3H N-CH ₃ 3H =CH-CH ₃ 1H H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y CO-NH-	CDCl ₃
6	$-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	3,00 5,96 7,65 8,07 8,40 9,03 2,50 6,04 6,40	singlete singlete multiplete singlete multiplete J=6,6 triplete J=6,6 multiplete singlete doblete J=6,0	1H H ₃ indol 3H N-CH ₃ 2H N=C-CH ₂ - 3H N=C-CH ₃ 2H N=C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₂ - 12H H ₃ -H ₄ -H ₅ -H ₆ - H ₇ indol, CO-NH, N=CH y 5H de C ₆ H ₅ 3H N-CH ₃ 2H =CH-CH ₂ -	CDCl ₃

Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
9		7,57 7,66 8,81	2 cuartetos J=7,3 triplete J=7,3	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ 4\text{H} = \text{C} - \text{CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ 6\text{H} = \text{C} - \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array} $	
10		1,47 2,42	señal ancha multiplete	1H CO-NH- 11H H ₃ -H ₄ -H ₅ -H ₆ - H ₇ indol, N=CH y 5H de C ₆ H ₅ 3H N-CH ₃	DMSO
11		5,93 2,20 2,55 2,86 5,90 7,64	singleto multiplete multiplete singleto singleto singleto	2H CO-NH y H ₄ indol CDCl ₃ 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y 5H de C ₆ H ₅ 1H H ₃ indol 3H N-CH ₃ 3H =C-CH ₃	
12		1,30 2,50	señal ancha multiplete	1H CO-NH 10H H ₃ -H ₄ -H ₅ -H ₆ - H ₇ indol, N=CH y 4H de C ₆ H ₄	DMSO

Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
12		6,00 6,68	singlete singlete	3H N-CH ₃ 3H C ₆ H ₄ -CH ₃	
13	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccccc1</chem>	1,25 2,52	señal ancha multiplete	1H CO-NH 9H H ₄ -H ₅ -H ₆ - H ₇ indol y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
		3,02 5,93 6,27 8,14	singlete singlete singlete singlete	1H H ₃ indol 3H N-CH ₃ 2H =C-CH ₂ -C ₆ H ₅ 3H =C-CH ₃	
14	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccccc1</chem>	2,40 2,70	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ y CO-NH	CDCl ₃
		3,03 5,96 7,68 8,04 8,82	singlete singlete cuartete J=7,3 singlete triplete J=7,3	1H H ₃ indol 3H N-CH ₃ 2H =C-CH ₂ -CH ₃ 3H =C-CH ₃ 3H =C-CH ₂ -CH ₃	

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
15	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{--NH--N=C--CH} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \end{array} $	1,20 2,40 2,75 3,04 6,00 7,27 8,12 8,84	señal ancha multiplete multiplete singlete singlete multiplete J=6,8 singlete doblete J=6,8	1H CO-NH 1H H ₄ indol 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 1H H ₃ " 3H N-CH ₃ 1H =C-CH ₃ 3H =C-CH ₃ CH ₂ 4H =C-C-CH ₂	CDCl ₃



Nº	R	Valores τ	Multipl. Valores J (cps)	Asignaciones	Disolvente
1	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,24 2,60 3,04 5,93 6,67 8,87	multiplete multiplete singlete singlete multiplete J=6,0 doblete J=6,0	1H H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y CO-NH 1H H ₃ indol 3H N-CH ₃ 1H NH-CH ₂ - 6H -CH-CH ₃ CH ₃	CDCl ₃
2	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	2,37 2,77 3,21 5,97 6,02 7,03 8,87	multiplete multiplete singlete señal ancha singlete cuartete J=6,8 triplete J=6,8	1H H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y CO-NH- 1H H ₃ indol 1H NH-CH ₂ - 3H N-CH ₃ 2H -CH ₂ -CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃

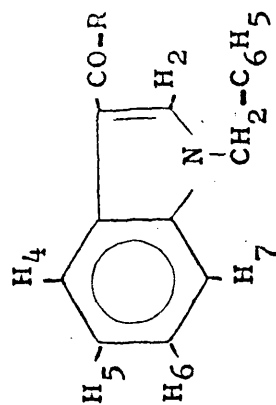
Nº	R	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
3	$\begin{array}{c} \text{--CH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,25 2,60 3,04 4,30 5,90 6,85 8,50 8,87 8,91	multiplete multiplete singlete señal ancha singlete multiplete multiplete doblete J=6,8 triplete J=6,8	1H H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y CO-NH 1H H ₃ indol 1H NH-CH 3H N-CH ₃ 1H -CH-CH ₃ 4H -CH-CH ₂ -CH ₂ - 3H -CH-CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃
4	$\begin{array}{c} \text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	2,25 2,60 3,17 5,30 5,93 6,75 7,04	multiplete multiplete singlete señal ancha singlete doblete J=6,0 doblete J=6,0	1H H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " , CO-NH y 5H de C ₆ H ₅ 1H H ₃ indol 1H NH-CH ₂ 3H N-CH ₃ 2H -CH ₂ -C ₆ H ₅ 2H NH-CH ₂ -	CDCl ₃

TABLA IV continuación

Nº	R	Valores	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \diagdown \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad / \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	2,40 2,55 3,17 5,98 7,00 8,25	multiplete multiplete singlete singlete señal ancha multiplete	2H CO-NH y H ₄ indol CDCl ₃ 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 1H H ₃ " 3H N-CH ₃ 1H NH-CH CH ₂ - 5H -CH-CH ₂ -	
6	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	8,75 2,35 2,60 3,12 4,10 5,95 7,03 8,48 9,02	multiplete multiplete singlete señal ancha singlete triplete J=6,6 multiplete J=6,6 triplete J=7,3	6H -C(CH ₂) ₂ -CH ₂ 2H CO-NH y H ₄ indol CDCl ₃ 3H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 1H H ₃ " 1H -NH-CH ₂ - 3H N-CH ₃ 2H NH-CH ₂ -CH ₂ - 2H -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	

Nº	R	Valores τ	Multiplificidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
10	$\text{-CH}_2\text{-}\langle\bigcirc\rangle\text{-CH}_3$	2,65	multiplete	9H $\text{H}_4\text{-H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7$ indol, CO-NH y 4H de C_6H_4 1H H_3 indol 2H $\text{NH-CH}_2\text{-}$ 3H N-CH_3 3H $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	CDCl_3
11	$\text{-CH-CH}_2\text{-}\langle\bigcirc\rangle$ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	2,40 2,70	multiplete multiplete	1H H_4 indol 9H $\text{H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7$ indol, CO-NH y 5H de C_6H_5 1H H_3 indol 1H NH-CH 3H N-CH_3 1H NH-CH-CH_3 $\quad \quad \quad \text{CH}_2$	CDCl_3
		3,35 4,60 6,00 6,55	singlete señal ancha singlete multiplete J=6,0 J=6,6	2H $\text{-CH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ 3H -CH-CH_3	
		7,15 7,22 8,85	dos dobletes J=6,0 , , doblete J=6,6		

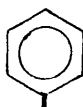
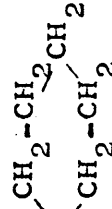
Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	2,35 2,75 3,12 4,00 5,97 6,90 8,50 8,88 8,93	multiplete multiplete singlete señal ancha singlete multiplete J=6,0 multiplete doblete J=6,0 triplete J=6,0	1H H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ y CO-NH 1H H ₃ indol 1H -NH-CH 3H N-CH ₃ 1H NH-CH- 2H -CH-CH ₂ -CH ₃ 3H -CH-CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	2,40 2,65 3,20 6,00 7,05 8,25 8,95 9,00	multiplete multiplete singlete singlete 8 picos J=6,0 J=4,2 multiplete J=4,2 doblete J=6,0 multiplete	1H H ₄ indol 4H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y CO-NH 1H H ₃ indol 3H N-CH ₃ 1H NH-CH-CH 1H CH-CH-CH ₂ 3H -CH-CH ₃ -CH ₂ 4H -CH-CH ₂	CDCl ₃




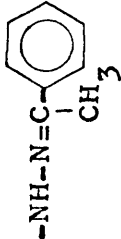
Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
1	-O-CH ₂ -CH ₃	1,80 2,20 2,80	multiplete singlete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
		4,76 5,64 8,60	singlete cuartete J=6,8 triplete J=6,8	2H N-CH ₂ - 2H -O-CH ₂ -CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	
2	-NH-NH ₂	2,00 2,30 2,75	multiplete singlete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
		4,77 6,10	singlete señal ancha	2H N-CH ₂ - 2H NH-NH ₂	
2'	-NH-NH ₂	2,05	multiplete	2H H ₂ -H ₄ indol "	CF ₃ -COOH

TABLA V (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multipl. Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
2		2,70	multiplete	9H $H_5-H_6-H_7$ indol CO-NH y 5H de C_6H_5	
		4,70	singlete	2H N-CH ₂	
3	$-NH-N=C-CH_3$ CH ₃	1,80 2,70	multiplete multiplete	2H H_2-H_4 indol 9H $H_5-H_6-H_7$ " " CO-NH y 5H de C_6H_5	DMSO
		4,50 8,03 8,07	singlete dos singletes	2H N-CH ₂ 6H $=C-CH_3$ CH ₃	
4	$-NH-N=CH-CH_3$	0,70 1,75 2,74	señal ancha multiplete multiplete	1H CO-NH 2H H_2-H_4 indol 9H $H_5-H_6-H_7$ " " N=CH y 5H de C_6H_5	CDCl ₃
		4,67 8,00	singlete doblete J=6,0	2H N-CH ₂ 3H $=CH-CH_3$	

Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
5	$\begin{array}{c} \text{-NH-N=C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1,45 1,70 1,74 2,75 4,66 7,68 8,08 8,30 9,07	señal ancha multiplete singlete multiplete singlete triplete J=7,6 singlete multiplete J=7,6 triplete J=7,6	1H CO-NH 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y 5H de C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ 2H =C-CH ₂ -CH ₂ - 3H =C-CH ₃ 2H =C-CH ₂ -CH ₂ - 3H CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃
6	 $\text{-NH-N=CH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	1,77 2,60	multiplete multiplete	2H H ₂ -H ₄ indol 15H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH, N=CH, 5H de N-C-C ₆ H ₅ y 5H de =C-C-C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ - 2H =C-CH ₂ -C ₆ H ₅	DMSO
7	 $\text{-NH-N=C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	1,05 1,75 1,82 2,80	señal ancha multiplete singlete multiplete	1H CO-NH 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃

Nº	R	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
7		4,70 7,65	singlete multiplete	2H N-CH ₂ -CH ₂ - 4H N=C-CH ₂ -	
		8,33	multiplete	6H N=C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
8	-NH-N=CH-CH ₂ -CH ₃	0,60 1,70 1,82 2,70	señal ancha multiplete singlete multiplete	1H CO-NH 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " N=CH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
		4,70 7,68 8,92	singlete 8 picos J=7,7 J=5,1 triplete J=7,7	2H N-CH ₂ 2H =CH-CH ₂ -CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	
9	-NH-N=C-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃	1,40 1,60 1,66 2,75 4,66	señal ancha multiplete singlete multiplete singlete	1H CO-NH 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y 5H de C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ -	CDCl ₃

Nº	R	Valores τ	Multiplididad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
9		7,65 7,67 8,84 8,92	2 cuartetos J=7,6 2 tripletes J=7,6	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ 4\text{H} = \text{C} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ 6\text{H} = \text{C} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array} $	
10		1,65 2,50 4,47	multiplète multiplète singlete	$ \begin{array}{c} 4\text{H} \text{ N}=\text{CH}, \text{CO}-\text{NH}_2 \\ \text{H}_2-\text{H}_4 \text{ indol} \\ 13\text{H} \text{ H}_5-\text{H}_6-\text{H}_7 \\ 5\text{H} \text{ de } =\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \text{ y} \\ 5\text{H} \text{ de } \text{N}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ 2\text{H} \text{ N}-\text{CH}_2 \end{array} $	DMSO
11		0,25 1,56 1,75 2,55 4,48 7,64	señal ancha singlete multiplète multiplète singlete singlete	$ \begin{array}{c} 1\text{H} \text{ CO}-\text{NH} \\ 1\text{H} \text{ H}_2 \text{ indol} \\ 1\text{H} \text{ H}_4 \\ 13\text{H} \text{ H}_5-\text{H}_6-\text{H}_7 \\ 5\text{H} \text{ de } =\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \text{ y} \\ 5\text{H} \text{ de } \text{N}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ 2\text{H} \text{ N}-\text{CH}_2 \\ 3\text{H} =\text{C}-\text{CH}_3 \end{array} $	DMSO


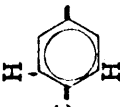
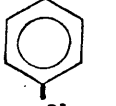


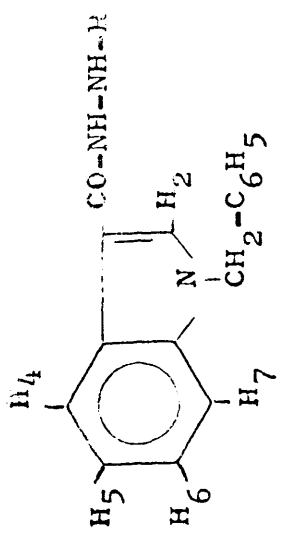
Nº	R	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
12	 <chem>Cc1cc(N)cc(C2=CC=CC=C2)cc1</chem>	1,42 1,60 1,70	señal ancha singlete multiplete	1H CO-NH 1H H ₂ indol 2H N=CH y H ₄ " 2H 	DMSO
13	 <chem>Cc1cc(N)cc(C2=CC=CC=C2)cc1</chem>	4,46 7,55 1,10 1,60 2,07 2,80	singlete singlete señal ancha multiplete singlete multiplete	10H H ₅ -H ₆ -H ₇ indol 5H de C ₆ H ₅ y  2H de =C-CH ₂ -  3H -C ₆ H ₄ -CH ₃ 1H CO-NH 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 13H H ₅ -H ₆ -H ₇ " 5H de N-C-C ₆ H ₅ 5H de N=C-C-C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ - 2H N=C-CH ₂ -C ₆ H ₅ 3H N=C-CH ₃	CDCl ₃

TABLA V (continuación)

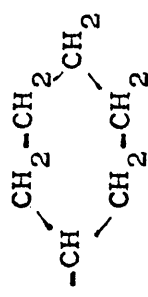
Nº	R	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
14	$\begin{array}{c} \text{--NH--N=C--CH}_2\text{--CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1,57 1,70 2,60 4,50 7,68 8,05 8,95	singlete multiplete multiplete singlete cuartete J=7,3 singlete triplete J=7,3	1H H ₂ indol 2H H ₄ " y CO-NH 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ indol y 5H de C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ - 2H =C-CH ₂ -CH ₃ 3H =C-CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	DMSO
15	$\begin{array}{c} \text{--NH--N=C--CH--CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_2 \end{array}$	0,13 1,61 1,66 2,61 4,48 8,20 8,21 9,26	señal ancha singlete multiplete multiplete singlete singlete triplete J=6,6 doblete J=6,6	1H CO-NH 1H H ₂ indol 1H H ₄ " 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y 5H de C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ - 3H =C-CH ₃ CH ₂ 1H =C-CH ₂ -CH ₂ 4H =C-C-CH ₂ -CH ₂	

TABLA VI

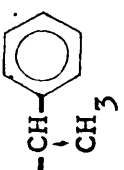
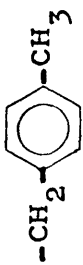
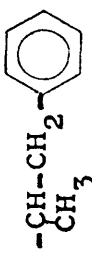


Nº	R	Valores Z	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
1	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,05 2,27 2,75 4,76 5,70 6,76 8,89	multiplete singlete multiplete singlete señal ancha quintuplete J=6,0 doblete J=6,0	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH y 5H de C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ 1H NH-CH 1H -CH-CH ₃ CH ₃ 6H -CH-CH ₃ CH ₃	CDCl ₃
2	$\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	1,95 2,21 2,75	multiplete singlete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃

No	R	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
2		4,71 6,97 8,84	singlete cuartete J=7,2 tripleto J=7,2	2H N-CH ₂ 2H CH ₂ -CH ₃ 3H CH ₂ -CH ₃	
3	<chem>CC(C)CCc1ccccc1</chem>	2,05 2,29 2,80	multiplete singlete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
4	<chem>CCc1ccccc1</chem>	4,74 5,45 6,96 8,60 8,90 9,00 2,03 2,27 2,75	singlete señal ancha multiplete multiplete doblete J=6,6 multiplete multiplete singlete multiplete	2H N-CH ₂ 1H NH-CH- 1H NH-CH- 2H -CH-CH ₂ -CH ₂ 3H CH-CH ₃ 5H CH ₂ -CH ₃ 1H H ₄ indol 1H H ₂ " 14H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH, 5H de N-C-C ₆ H ₅ y 5H de C-C-C ₆ H ₅	CDCl ₃
		3,90	señal ancha	1H NH-CH-	

Nº	R	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
4		4,70 6,80 7,08	singlete triplete J=6,6 triplete J=6,6	2H N-CH ₂ - 2H -CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅ 2H -CH ₂ -NH-	
5		2,02 2,29 2,78	multiplete singlete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
		4,73 5,77 7,07 8,17	singlete señal ancha multiplete multiplete	2H N-CH ₂ 1H NH-CH 1H NH-CH ₂ -CH ₂ 4H -CH ₂ -CH ₂	
		8,72	multiplete	6H -C ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C ₂	
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	1,90 2,15 2,80	multiplete singlete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃

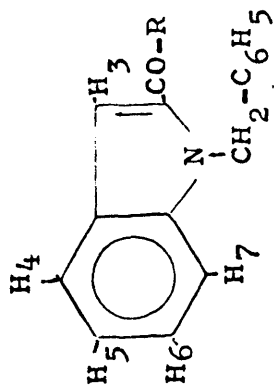
Nº	R	Valores τ	Multipl. Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
6		4,80 7,04	singlete triplete distorsionado J=6,8	2H N-CH ₂ 2H NH-CH ₂ -CH ₂	
		8,45 9,05	multiplete J=6,8 triplete J=6,8	2H CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ 3H CH ₂ -CH ₃	
7	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	2,05 2,25 2,75	multiplete singlete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ , CO-NH y 5H de	CDCl ₃
		4,68 7,14	singlete triplete J=6,0	C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ - 1H NH-CH-	
		8,50	multiplete J=6,0 J=6,6	4H -CH-CH ₂ -CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃	
		9,02	triplete J=6,6	6H -CH-CH ₂ -CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	

Nº	R	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
9		2,23 2,73	singlete multiplete	1H H ₂ indol 15H H ₄ -H ₅ -H ₆ -H ₇ indol, CO-NH, 5H de N-C-C ₆ H ₅ 5H de NH-C-C ₆ H ₅	CDCl ₃
10		4,73 5,60 8,43	singlete multiplete J=6,6 doblete J=6,6	2H N-CH ₂ - 1H -NH-CH- 3H -CH-CH ₃	CDCl ₃
11		2,05 2,27 2,65	multiplete singlete multiplete	1H H ₄ indol 1H H ₂ " 13H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH, 5H de C ₆ H ₅ y 4H de C ₆ H ₄	CDCl ₃
		4,71 5,83 7,55	singlete singlete singlete	2H N-CH ₂ -C ₆ H ₅ 2H NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ - 3H -C ₆ H ₄ -CH ₃	
		2,15 2,40	multiplete singlete	2H CO-NH y H ₄ indol 1H H ₂ indol	CDCl ₃

Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
11		2,75	multiplete	13H $H_5-H_6-H_7$ indol 5H de $N-C-C_6H_5$ y 5H de $C-C-C_6H_5$	
		4,75	singlete	2H $N-CH_2-$	
		5,60	señal ancha	1H $NH-CH-$	
		6,60	multiplete J=6,0 J=6,6	1H $-NH-CH-$	
		7,17	dos dobletes J=6,0 J=6,6	2H $-CH-CH_2-C_6H_5$	
		7,29	doblete J=6,6	3H $-CH-CH_3$	
12	$-CH-CH_2-CH_3$ CH_3	1,95	multiplete	1H H_4 indol	CDCl ₃
		2,24	singlete	1H H_2 "	
		2,75	multiplete	9H $H_5-H_6-H_7$ " * CO-NH y 5H de	
				C_6H_5	
		4,72	singlete	2H $N-CH_2-$	
		5,25	señal ancha	1H $NH-CH-$	
		6,95	multiplete J=6,6	1H $NH-CH-$	
		8,70	multiplete J=6,6	2H $-CH-CH_2-CH_3$	
		8,89	doblete J=6,6	3H $-CH-CH_3$	
		8,94	triplete J=6,6	3H $-CH_2-CH_3$	

TABLA VI (continuación)


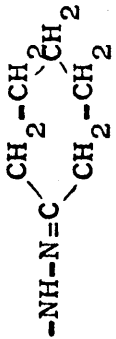
Nº	R	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
13	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \end{array} $	<p>2,00</p> <p>2,22</p> <p>2,75</p> <p>4,35</p> <p>4,70</p> <p>7,70</p> <p>8,78</p> <p>9,65</p>	<p>multiplete</p> <p>singlete</p> <p>multiplete</p> <p>señal ancha</p> <p>singlete</p> <p>multiplete J=6,6</p> <p>dobleto J=6,6</p> <p>multiplete</p>	<p>1H H₄ indol</p> <p>1H H₂ "</p> <p>9H H₅-H₆-H₇ , CO-NH y 5H de C₆H₅</p> <p>1H NH-CH-</p> <p>2H N-CH₂-</p> <p>1H NH-CH-</p> <p>3H -CH-CH₃ CH₂ -CH-CH₂</p> <p>5H</p>	CDCl ₃




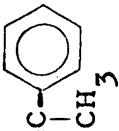

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
1	$-O-CH_2-CH_3$	2,35 2,80	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 9H H ₃ -H ₅ -H ₆ -H ₇ indol y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
2	$-NH-NH_2$	4,16 5,68 8,67 2,45 2,80	singlete cuartete J=7,3 triplete J=7,3 multiplete multiplete	2H N-CH ₂ - 2H -O-CH ₂ -CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃ 1H H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " , CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
3	$-NH-N=C-CH_3$ CH ₃	3,12 4,22 6,00 2,35	singlete singlete señal ancha multiplete	1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 2H -NH-NH ₂	CDCl ₃

TABLA VII (continuación)

Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
3		2,70	multiplete	9H $H_5-H_6-H_7$ indol, CO-NH y 5H de C_6H_5	
		2,96	singlete	1H H_3 indol	
		4,16	singlete	2H N-CH ₂ -	
		7,90	dos singletes	6H =C-CH ₃ CH ₃	
4	-NH-N=CH-CH ₃	2,55	multiplete	12H $H_3-H_4-H_5-H_6-H_7$ indol, CO-NH, N=CH- y 5H de C_6H_5	DMSO
		4,13	singlete	2H N-CH ₂ -	
		8,07	doblete J=6,0	3H =CH-CH ₃	
5	-NH-N=C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ CH ₃	2,35 2,80	multiplete multiplete	1H H_4 indol 10H $H_3-H_5-H_6-H_7$ indol, CO-NH y 5H de C_6H_5	CDCl ₃
		4,16	singlete	2H N-CH ₂	
		7,60	triplete J=6,6	2H =C-CH ₂ -CH ₂ -	
		8,14	singlete	3H =C-CH ₃	

Nº	R	Valores τ	Multipl. Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
5		8,43 9,03	multiplete J=6,6 triplete J=6,6	2H $=C-CH_2-CH_2-$ 3H $-CH_2-CH_3$	
6		0,75 2,75	señal ancha multiplete	1H CO-NH 16H $H_3-H_4-H_5-H_6-$ H_7 indol, N=CH 5H de $N-CH_2-C_6H_5$, 5H de $N=C-C-C_6H_5$	CDCl ₃
7		4,20 6,35 2,31 2,71 2,96 4,16 7,61 8,30	singlete doblete J=6,0 multiplete multiplete singlete singlete multiplete multiplete	2H $N-CH_2-C_6H_5$ 2H $=CH-CH_2-$ 1H H_4 indol 9H $H_5-H_6-H_7$, CO-NH y 5H de C_6H_5 1H H_3 indol 2H $N-CH_2-CH_2$ 4H $=C-CH_2$ 6H $=C-CH_2-CH_2-CH_2-$	CDCl ₃

Nº	R	Valores τ	Multipl. Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
8	$-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	0,67 2,31 2,67 2,92 4,19 7,71 8,92	señal ancha multiplete multiplete singlete singlete octete J=5,3 J=7,3 triplete J=7,3	1H CO-NH 1H H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " , N=CH y 5H de C ₆ H ₅ 1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 2H =CH-CH ₂ -CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃
9	$-\text{NH}-\text{N}=\text{C}-\underset{\text{CH}_2-\text{CH}_3}{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$	2,35 2,70 2,95 4,18 7,66 8,86	multiplete multiplete singlete singlete 5 picos J=7,3 triplete J=7,3	1H H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " , CO-NH y 5H de C ₆ H ₅ 1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 4H =C(CH ₂) ₂ -CH ₂ - 6H =C(CH ₂ -CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃

Nº	R	Valores τ	Multiplídicad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
10	-NH-N=CH- 	1,58 2,62	señal ancha multiplete	1H CO-NH 16H H ₃ -H ₄ -H ₅ -H ₆ - H ₇ indol, N=CH, 5H de N-CH ₂ -C ₆ H ₅ 5H de N=CH-C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ -	DMSO
11	-NH-N=C- 	2,50	multiplete	16H H ₃ -H ₄ -H ₅ -H ₆ -H ₇ indol, CO-NH, 5H de N=C-C ₆ H ₅ 5H de N-CH ₂ -C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ - 3H =C-CH ₃	DMSO
12	-NH-N=CH- 	1,21 2,57	singlete multiplete	1H N=CH 14H H ₃ -H ₄ -H ₅ -H ₆ - H ₇ indol, CO-NH, 5H de C ₆ H ₅ 4H de C ₆ H ₄ 2H N-CH ₂ - 3H -C ₆ H ₄ -CH ₃	DMSO
		4,05 7,52	singlete singlete		


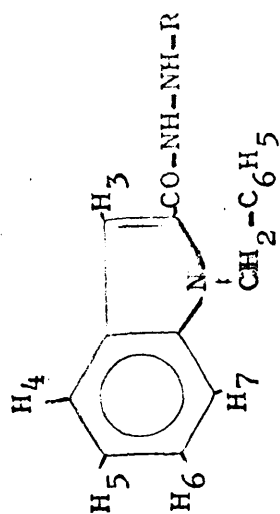
Nº	R	Valores τ	Multiplidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
13	$\begin{array}{c} \text{--NH--N=C--CH}_2\text{--} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	2,40 2,75 2,93 4,15 6,30 8,23	señal ancha multiplete singlete singlete singlete singlete	2H CO-NH y H ₄ indol 13H H ₅ -H ₆ -H ₇ " , 5H de N-C-C ₆ H ₅ , 5H de N=C-C-C ₆ H ₅ 1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 2H N=C-CH ₂ - 3H N=C-CH ₃	CDCl ₃
14	$\begin{array}{c} \text{--NH--N=C--CH}_2\text{--CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,45 2,85 4,18 7,70 8,14 8,87	multiplete multiplete singlete cuartete distorsionado J=7,6 singlete triplete J=7,6	2H CO-NH y H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ -H ₃ " y 5H de C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ - 2H N=C-CH ₂ -CH ₃ 3H N=C-CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	CDCl ₃
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{--NH--N=C--CH--CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	2,60 4,16	multiplete singlete	11H H ₃ -H ₄ -H ₅ -H ₆ -H ₇ indol, CO-NH y 5H de C ₆ H ₅ 2H N-CH ₂ -	DMSO

TABLA VII (continuación)

Nº	R	Valores	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
15		8,22	singlete	3H N=C-CH ₃	
		9,10	multiplete	1H N=C-CH ₂	
		9,23	dobleto J=6,6	4H $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{-CH-} \end{array} \text{CH}_2$	

TABLA VIII

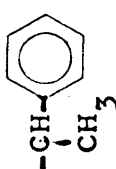
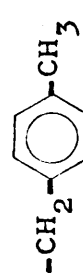
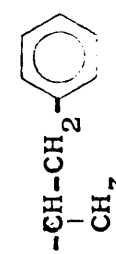


Nº	R	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
1	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,35 2,75	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
		3,10 4,23 4,40 6,85 8,98	singlete singlete señal ancha multiplete J=6,6 doblete J=6,6	1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 1H NH-CH- 1H NH-CH- 6H -CH-CH ₃ CH ₃	
2	$\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	2,35 2,75	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
		3,03 4,00	singlete señal ancha	1H H ₃ indol 1H NH-CH ₂ -	

Nº	R	Valores τ	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolventes
2		4,16 7,04 8,91	singlete cuartete J=7,3 tripleto J=7,3	2H N-CH ₂ - 2H NH-CH ₂ -CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	2,35 2,80	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 8H H ₅ -H ₆ -H ₇ " y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
		3,10 4,05 4,21 7,00 8,55 8,98 9,03	singlete señal ancha singlete multiplete multiplete doblete J=6,0 tripleto J=4,6	1H H ₃ indol 1H NH-CH 2H N-CH ₂ - 1H NH-CH- 4H -CH-CH ₂ -CH ₂ - 3H -CH-CH ₃ 3H -CH ₂ -CH ₃	
4	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	2,40 2,75	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 14H H ₅ -H ₆ -H ₇ " , CO-NH, 5H de N-C-C ₆ H ₅ y 5H de N-C-C-C ₆ H ₅	CDCl ₃
		3,20 4,22 4,55	singlete singlete señal ancha	1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 1H NH-CH ₂ -	

Nº	R	Valores τ	Multiplicidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
4		6,85 7,13	dobleto J=6,0 dobleto J=6,0	2H $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ 2H $\text{NH-CH}_2\text{-}$	
5	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-CH} \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} $	2,40 2,80	multiplete multiplete	2H CO-NH y H_4 indol 9H $\text{H}_3\text{-H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7$ " y 5H de C_6H_5	DMSO
		4,17 5,15 7,75 8,30	singlete señal ancha multiplete multiplete	2H $\text{N-CH}_2\text{-}$ 1H NH-CH 1H $\text{NH-CH-CH}_2\text{-}$ 4H $\text{-CH-CH}_2\text{-}$	
		8,85	multiplete	6H $\text{-C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	
6	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	2,35 2,75	multiplete multiplete	1H H_4 indol 9H $\text{H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7$ " y CO-NH y 5H de C_6H_5	CDCl_3
		3,06 4,20	singlete singlete y señal ancha	1H H_3 indol 3H N-CH_2 y NH-CH_2	

Nº	Valores τ	Multiplicidad Valores J (cps)	Asignación	Disolvente
6	7,11 8,50 9,05	triplete J=6,6 multiplete J=6,6 triplete J=6,6	2H $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 2H $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 3H $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	
7	2,35 2,75 3,19 4,20 4,50 7,19 7,21 8,55 9,08	multiplete multiplete singlete singlete señal ancha dos tripletes J=5,3 multiplete J=5,3 J=6,6 triplete J=6,6	1H H_4 indol 9H $\text{H}_5-\text{H}_6-\text{H}_7$ " CO-NH y 5H de C_6H_5 1H H_3 indol 2H $\text{N}-\text{CH}_2-$ 1H $\text{NH}-\text{CH}$ 1H $\text{NH}-\text{CH}$ 4H $-\text{CH}-\text{CH}_2$ CH_2 6H $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ CH_2-CH_3	CDCl_3

No	R	Valores τ	Modificación d Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
9		2,45 2,85	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 14H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH, 5H de N-CH ₂ -C ₆ H ₅ y 5H de NH-CH-C ₆ H ₅	CDCl ₃
10		3,34 4,24 5,82 8,64	singlete singlete cuartete J=6,6 doblete J=6,6	1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 1H NH-CH-CH ₃ 3H -CH-CH ₃	CDCl ₃
11		1,80 2,60	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 13H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH, 5H de C ₆ H ₅ y 4H de C ₆ H ₄	CDCl ₃
		3,17 4,19 5,20 7,70	singlete singlete singlete singlete	1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 2H -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ 3H -C ₆ H ₄ -CH ₃	
		2,31 2,78	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 14H H ₅ -H ₆ -H ₇ " CO-NH, 5H de N-CH ₂ -C ₆ H ₅ y 5H de CH-CH ₂ -C ₆ H ₅	CDCl ₃

Nº	R	Valores τ	Multiplídad Valores J (cps)	Asignaciones	Disolvente
11		3,28 4,22 4,71 6,67 7,24 7,33 8,94	singlete singlete señal ancha multiplete J=6,0 J=6,6 J=7,3 dos dobletes J=6,0 J=7,3 doblete J=6,6	1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 1H NH-CH 1H NH-CH- 2H -CH-CH ₂ - 3H -CH-CH ₃	
12	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,35 2,75	multiplete multiplete	1H H ₄ indol 9H H ₅ -H ₆ -H ₇ , CO-NH, y 5H de C ₆ H ₅	CDCl ₃
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{-CH-CH-CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3,06 4,20 4,75 7,00 8,80 2,31	singlete singlete señal ancha multiplete multiplete multiplete	1H H ₃ indol 2H N-CH ₂ - 1H NH-CH 1H NH-CH- 8H -CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	CDCl ₃

TABLA VIII (continuación)

Nº	R	Valores Z	Multiplícidad Valores J(cps)	Asignaciones	Disolvente
13		2,77	multiplete	9H H ₅ -H ₆ -H ₇ indol CO-NH y 5H de C ₆ H ₅	
		3,07	singlete	1H H ₃ indol	
		3,87	señal ancha	1H NH-CH	
		4,20	singlete	2H N-CH ₂ -	
		7,77	multiplete J=6,6	1H NH-CH-	
		8,86	dobleto J=6,6	3H -CH-CH ₃ CH ₂	
		9,60	multiplete	5H -CH-CH ₂	

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El trabajo experimental que describimos en esta Memoria como Tesis Doctoral, forma parte de la labor de investigación que desde hace algunos años se viene realizando en la Sección de Enzimoquímica, Departamento de Productos Naturales, del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C. Madrid), sobre síntesis y estudio de nuevos derivados indólicos como inhibidores de las enzimas que catalizan la inactivación oxidativa de aminas biógenas (monoaminoxidasas, MAO), y posibles agentes psicofarmacológicos del tipo de los anti-depresivos. El objeto de esta Memoria es exponer los resultados obtenidos acerca de la síntesis, caracterización y ensayos in vitro como inhibidores de MAO mitocondrial de cuatro series de hidracidas de estructuras referibles a ————
1-[2 6 3-(N-alquilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas, con los radicales metilo y bencilo sobre el nitrógeno indólico. Ninguno de estos productos ha sido descrito con anterioridad en la bibliografía consultada.

A continuación resumimos las principales CONCLUSIONES de nuestro trabajo:

1a.- Se han sintetizado los ésteres N-metilindol-3-carboxilato de etilo, N-metilindol-2-carboxilato de etilo, N-bencilindol-3-carboxilato de etilo y N-bencilindol-2-carboxilato de etilo.

El N-metilindol-3-carboxilato de etilo había sido obtenido por Millich y Becker (115) por reacción del indol-

3-carboxilato de etilo con ioduro de metilo y etóxido sódico. Realizamos repetidas veces esta experiencia en diversas condiciones, sin encontrar resultados satisfactorios. Ensayamos entonces el método que Wenkert y col. (116) utilizan para la metilación del indol-3-aldehído, haciendo reaccionar el indol-3-carboxilato de etilo con ioduro de metilo y t-butóxido potásico, en alcohol t-butílico.

El N-metilindol-2-carboxilato de etilo y N-bencilindol 3-carboxilato de etilo se han obtenido por el mismo método de Wenkert y col., utilizando el alcohol t-butílico como medio de reacción y el t-butóxido potásico como catalizador en ambas reacciones, y empleando como agente metilante para el indol-2-carboxilato de etilo el ioduro de metilo, y como agente bencilante para el -- indol-3-carboxilato de etilo el cloruro de bencilo.

Se ensayó la obtención del N-bencilindol-2-carboxilato de etilo por el método de Wenkert y col., haciendo reaccionar el indol-2-carboxilato de etilo con cloruro de bencilo y t-butóxido potásico en alcohol t-butílico, sin obtener resultados satisfactorios, por lo que se empleó el método que Kalir y Szara (119) utilizan para la bencilación del indol-3-aldehído, por reacción del indol-2-carboxilato de etilo con cloruro de bencilo y carbonato potásico anhidro en dimetilformamida.

- 2a.- Por reacción de los cuatro ésteres N-sustituídos descritos en el apartado anterior, con hidrato de hidracina en n-butanol como medio de reacción, se han obtenido las hidracidas 3-(N-metilindolil)carbonilhidracina, 2-(N-metilindolil)carbonilhidracina, 3-(N-bencilindolil)carbonilhidracina y 2-(N-bencilindolil)carbonilhidracina.

- 3a.- Por condensación de la 3-(N-metilindolil)carbonilhidracina con los 13 compuestos carbonílicos mencionados en la página 36, se han obtenido las correspondientes 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas. Todas las hidrazonas se han obtenido a temperatura ambiente, fijando los tiempos de reacción mediante cromatografías en capa fina sobre Kieselgel GF 254 Merck, desarrollandolas en mezclas de cloroformo-metanol (3-1). Todas las hidrazonas se han obtenido con pureza analítica y cromatográfica.
- 4a.- Por condensación de la 2-(N-metilindolil)carbonilhidracina con los 13 compuestos carbonílicos ya utilizados en la obtención de las hidrazonas del apartado anterior, se han obtenido las correspondientes hidrazonas, 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas, todas ellas con pureza analítica y cromatográfica. El método de obtención es similar al utilizado en el apartado anterior.
- 5a.- La reacción de 3-(N-bencilindolil)carbonilhidracina - con los 13 compuestos carbonílicos ya mencionados, lleva a la obtención de las 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas. El método de obtención es idéntico al empleado para las hidrazonas de las dos series anteriores de los apartados 3 y 4. Todas ellas se han obtenido con pureza analítica y cromatográfica.
- 6a.- Por condensación de 2-(N-bencilindolil)carbonilhidracina con los 13 compuestos carbonílicos ya mencionados y utilizados en las tres series de hidrazonas anteriores, se han obtenido las hidrazonas 1-[2-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas. Se han empleado diversos medios de reacción para desplazar más favorablemente las condensaciones a la formación de hidrazonas.

Las hidrazonas se han obtenido con pureza analítica y cromatográfica.

- 7ª.- Se han obtenido 13 hidracidas de estructura referible a 1-[3-(N-metilindolil)carbonil]-2-alkuilhidracinas, por reducción catalítica ó con borohidruro sódico, de las correspondientes hidrazonas, descritas en el apartado 3. Los catalizadores utilizados en las reducciones catalíticas han sido paladio-carbón al 10% ó óxido de platino. La pureza analítica y cromatográfica de las hidracidas se ha conseguido mediante cromatografías en capa preparativa sobre Kieselgel PF 254 Merck ó en columna sobre Kieselgel 0,05-0,2 mm Merck, desarrolladas ó eluidas, respectivamente, con la misma mezcla de disolventes utilizada en las cromatografías en capa fina (hechas sobre Kieselgel GF 254 Merck), que utilizabamos para seguir las reducciones.
- 8ª.- Por reducción catalítica de las hidrazonas referibles a 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-alkuilidénhidracinas descritas en el apartado 4, se han obtenido las correspondientes 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-alkuilhidracinas. Los catalizadores utilizados han sido paladio-carbón al 10% ó óxido de platino. La purificación de las hidracidas de esta serie se llevó a cabo por los métodos cromatográficos ya expuestos en el apartado anterior. La hidracida 1-[2-(N-metilindolil)carbonil]-2-bencilhidracina no consiguió obtenerse a partir de la correspondiente hidrazona por reducción catalítica ni con -- borohidruro sódico.
- 9ª.- Por reducción de las hidrazonas referibles a la estructura 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alkuilidénhidracinas descritas en el apartado 5, se han obtenido las correspondientes 1-[3-(N-bencilindolil)carbonil]-2-alkuilhidracinas. Se ha utilizado la reducción catalíti-

ea con óxido de platino como catalizador en algunas reacciones, empleandose en otras borohidruro sódico como agente reductor. Como en las dos series de hidracidas anteriores, la purificación de estos productos se llevó a cabo por métodos cromatográficos.

No ha sido posible obtener por los dos métodos utilizados para las reducciones la 1-[3-(N-bencilindolil) carbonil]-2-bencilhidracina.

- 10a.- La reducción de las hidrazonas referibles a la estructura 1-[2-(N-bencilindolil) carbonil]-2-alkilidénhidracinas, con borohidruro sódico como agente reductor, condujo a la obtención de las hidracidas referibles a 1-[2-(N-bencilindolil) carbonil]-2-alkilhidracinas. La mayoría de estos productos se han obtenido fácilmente pudiendo purificarse por cristalizaciones sucesivas. En algunos casos, se utilizaron métodos cromatográficos.

Tampoco en esta serie fué posible obtener la 1-[2-(N-bencilindolil) carbonil]-2-bencilhidracina a partir de la correspondiente hidrazona, ni por hidrogenación catalítica ni utilizando borohidruro sódico como agente reductor.

- 11a.- Se han estudiado los espectros infrarrojos de todos los compuestos sintetizados; fijandonos especialmente en las bandas que aparecían en la zona de tensión de dichos espectros. En las 3-(N-alkilindolil) carbonilhidracinas se observaban 3 bandas de tensión N-H desde 3125 hasta 3333 cm^{-1} . Para las 2-(N-alkilindolil) carbonilhidracinas se encontraron 2 bandas de tensión N-H desde 3175 hasta 3333 cm^{-1} .

En las 1-[2 ó 3-(N-alkilindolil) carbonil]-2-alkilidénhidracinas se observaba únicamente una banda desde 3125

hasta 3279 cm^{-1} , correspondiente a la tensión N-H. Esta banda se desplazaba a frecuencias más altas y su intensidad se hacía más fuerte para las 1-2 ó 3-(N-alquilindolil)carbonil-2-alquilhidracinas. La frecuencia de las bandas de tensión CO-NH-NH-R para estos últimos compuestos oscila entre 3175 y 3333 cm^{-1} . Esta comparación entre los espectros de cada hidrazona y su hidracida correspondiente, ha sido la aportación más importante hecha por los espectros infrarrojos de estos compuestos.

12a.- Se han estudiado detenidamente los espectros de resonancia magnética nuclear de todos los compuestos sintetizados. Hemos fijado provisionalmente la posición del protón H_4 para este tipo de compuestos, entre 1,5 y 2,2 τ , encontrándose en todos ellos en forma de un multiplete complejo. En algunos casos ha podido observarse los desdoblamientos o y m. Tanto para las 1-[2 ó 3-(N-alquilindolil)carbonil]-2-alquilidénhidracinas como para las 1-[2 ó 3-(N-alquilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas, la anchura del multiplete correspondiente al protón H_4 era de 0,3 ppm.

Se ha caracterizado el protón H_2 para todos los compuestos sintetizados con la cadena lateral en la posición 3 del núcleo del indol.

Se ha caracterizado el protón H_3 en todos los compuestos sintetizados con la cadena lateral en la posición 2 del núcleo indólico.

13a.- Todas las 1-[2 ó 3-(N-alquilindolil)carbonil]-2-alquilhidracinas obtenidas, se han ensayado in vitro como inhibidores de monoaminooxidasa empleando un método manométrico. Cada producto fué ensayado a varias concentraciones y se calculó en cada caso la concentración

-de inhibidor que produce 50% de inhibición (I_{50}).

14a.- Hemos comparado los resultados obtenidos por nosotros en los compuestos N-sustituidos con la cadena lateral en la posición 3 del núcleo, 1-[3-(N-alquilindolil) carbonil]-2-alquilhidracinas, con los obtenidos por O. Nieto (101), para productos sin sustituir en el N-indólico, observando que, en general, son más inhibidores los compuestos N-sustituidos, y con excepción de 1-[3-(N-metilindolil) carbonil]-2-isopropilhidracina, que presenta una inhibición muy inferior a la correspondiente 1-[3-(N-bencilindolil) carbonil]-2-isopropilhidracina, las hidracinas de la serie N-metilo son de actividad inhibidora superior a las de la serie N-bencilo.

Estudiando comparativamente los resultados obtenidos por nosotros en las medidas de inhibición de las hidracinas N-sustituidas con la cadena lateral en la posición 2 del núcleo indólico, 1-[2-(N-alquilindolil) carbonil]-2-alquilhidracinas, y los resultados obtenidos por M. Bernabé (100), en una serie análoga de productos sin sustituir en el N-indólico, observamos que también para estos compuestos la N-sustitución es favorable a la inhibición, especialmente para el caso N-metilo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) "Biochemistry and Function of Biogenic amines in the Central nervous System". N. Seiler, L. Denisch y H. Schneider, Angew. Chem. (int. Edit.) 10, 51, 67 (1971).
- (2) H. Blaschko. Experientia, 13, 9 (1957)
- (3) B. Weiss y G. V. Rossi, Am. J. Pharm., 135, 206 (1963)
- (4) B. Kalck, Acta. Physiol. Scand., 56 (suppl.), 197 (1962)
- (5) B. Falck, N. A. Hillarp, G. Thieme, y A. Thorp, J. Histochem. Cytochem., 10, 348 (1962)
- (6) H. Corrodi y G. Jonsson, J. Histochem. Cytochem., 15, 65 (1967)
- (7) B. Falck, in Progress in Brain Research, Vol. 8, H. E. Himwich and W. A. Himwich, eds., Elsevier, Amsterdam, 1964, p. 28
- (8) N. A. Hillarp, K. Fuxe, y A. Dahlstrom, Pharmacol. Rev. 18, 727 (1966)
- (9) T. Hokfelt, Z. Zellforsch., 79, 110 (1967)
- (10) F. E. Bloom y N. J. Giarmann, Ann. Rev. Pharmacol., 8, 229 (1968)
- (11) L. L. Iversen y M. A. Simmonds, in Metabolism of Amines in the Brain, G. Hooper, ed., Macmillan, London, 1969, p. 48.
- (12) J. J. Schildkraut y S. S. Kety, Science, 156, 21 (1967)
- (13) M. Holzbauer y M. Vogt, J. Neurochem., 1, 8 (1956)
- (14) A. Pletscher, P. A. Shore y B. B. Brodie, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 116, 84 (1956)
- (15) A. Carlsson, M. Lindqvist, T. Magnusson y B. Waldeck, Science, 127, 471 (1958)
- (16) P. A. Shore, Pharmacol. Rev., 14, 531 (1962)
- (17) L. L. Iversen, J. Glowinski y J. Axelrod, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 150, 173 (1965)
- (18) J. H. Pirch, R. H. Reed y K. E. Moore, Intern. J. Neuropharmacol., 6, 375 (1967)

- (19)B. B. Brodie, *The Scientific Basis of Drug Therapy in Psychiatric*, Pergamon, Oxford, 1965
- (20)B. B. Brodie, y P. A. Shore, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 131 (1957)
- (21)A. Carlsson, *Neuropsychopharmacology*, 2, 417 (1961)
- (22)P. A. Shore, in *Mechanisms of Release of Biogenic Amines* (Proceedings of an International Symposium, Stockholm, 1965), 1st Ed., U. S. von Euler et al., eds., Pergamon, Oxford, 1966.
- (23)E. A. Zeller, R. Stern y M. Wenk, *Helv. Chim. Acta*, 23, 3 (1940)
- (24)E. A. Zeller, in *Histamine*, Ciba Foundation Symposium, G. E. W. Wolstenholme and C. M. O'Connor, eds., Churchill, London, 1956, pp. 258, 239
- (25)H. Blaschko, *Pharmacol. Rev.*, 4, 415 (1952)
- (26)H. Blaschko y R. Duthie, *Biochem. J.*, 39, 478 (1945)
- (27)G. Steensholt, *Acta Phys. Scand.*, 14, 356 (1947)
- (28)J. G. Hirsch, *J. Exp. Med.*, 97, 345 (1953)
- (29)E. Kolb, *Zentralbl. Veterinärmedizin.*, 3, 570 (1956)
- (30)F. Buffoni y H. Blaschko, *Proc. Roy. Soc. (London)*, Ser. B., 161, 153 (1964)
- (31)M. L. Hare, *Biochem. J.*, 22, 968 (1928)
- (32)Y. Kobayashi, *Arch. Biochem. Biophys.*, 71, 352 (1957)
- (33)E. A. Zeller, in *The Enzymes*, Vol. 2, part. 1, 1st Ed., J. B. Sumner and K. Myrbäck, eds., Academic, New York, 1951, p. 536
- (34)E. A. Zeller, *Advances Enzymol.*, 2, 93 (1942)

- (35)G. G. Cotzias y V. P. Dele, J. Biol. Chem., 196, 235 (1952)
- (36)C. W. Tabor, H. Tabor y S. M. Rosenthal, J. Biol. Chem.,
208, 645 (1954)
- (37)H. Blaschko, y R. Hawes, J. Physiol., 145, 124 (1959)
- (38)H. Blaschko y R. Bonney, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B.,
156, 268 (1962)
- (39)B. Bergeret, H. Blaschko y R. Hawes, Nature, 180, 1127 (1957)
- (40)E. A. Zeller, J. Barsky, E. R. Berman, M. S. Cherkas y J. R.
Fouts, J. Pharmacol. Exp. Therap., 124, 282 (1958)
- (41)E. Werle y E. von Pechmenn, Z. Vit. Horm. Fermentforschg.,
2, 433 (1948/49)
- (42)F. Bernheim y M. L. C. Bernheim, J. Biol. Chem., 123, 317
(1938)
- (43)J. M. Hill y P. J. G. Mann, Biochem. J., 91, 171 (1964)
- (44)R. H. Weaver y E. J. Herbst, J. Biol. Chem., 231, 637, 647
(1959)
- (45)E. A. Zeller, L. A. Blanksma, W. P. Burjard, W. L. Pacha y
J. C. Lazanas, Ann. N. Y. Acad. Sci., 80, Art. 3, 583 (1959)
- (46)E. A. Zeller, Pharmacol. Rev., 11, 387 (1959)
- (47)E. A. Zeller, J. Barsky, L. A. Blanksma y J. C. Lazanas,
Federation Proc., 16, 276 (1957)
- (48)H. Blaschko, in The Enzymes, Vol. 8, P. D. Boyer, H. Lardy
and K. Myrbäck, eds., Academic, New York, 1963, p. 337
- (49)E. A. Zeller, in The Enzymes, Vol. 8, P. D. Boyer, H. Lardy
and K. Myrbäck, eds., Academic, Press. Inc. Public., 1963,
p. 313

- (50)E. A. Zeller, J. Barsky y E. R. Berman, J. Biol. Chem., 214, 267 (1955)
- (51)H. S. Mason, Advances Enzymol., 19, 79 (1957)
- (52)M. B. H. Youdim y T. L. Sourkes, Can. J. Biochem., 43, 1305 (1965)
- (53)V. Gene Erwin y Leslie Hellerman, J. Biol. Chem., 242, 4230 (1967)
- (54)B. E. P. Swoboda, Abstr. 5th Federation European Biochem. Soc. Meeting, Oslo, 1967, Universitetsforlaget, Oslo, 1967 p.72
- (55)K. F. Tipton, Biochim. Biophys. Acta, 159, 451-459 (1968)
- (56)E. A. Zeller, "Metabolic Inhibitors". Academic. Press. New York-London.(1963). Vol. II, p. 55 y sig.
- (57)M. Dixon y E. C. Webb. "Enzymes".Longsmans, en Pharmacol. Agentes, Ed. M. Gordon. Ac. Press. Inc. New York. 1, 446-543 (1964)
- (58)J. A. Fuentes y V. G. Longo, Neuropharmacology, 1971, 10 15-23.Pergamon Press. Printed in Gt. Britain
- (59)T. Beng, HO. Williams, M. McIssac, Kenneth E. Walker y V. Estevez, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 57, NO. 2, February 1968
- (60)P. Millé, J. P. Malrieu, J. Benain, J. Y. Lalemmand y M. Juliá, J. Med. Chem., 11, 207 (1968)
- (61)W. M. McIssac y V. Estevez, Biochem. Pharmacol., 15, 1625 (1966)

- (62)E. Jucker, Angew. Chem., 15, 267 (1961)
- (63) Chem. Eng. News., 40(4), 92 (1962)
- (64)A. Pletscher. "Monoamine oxydase inhibitors". Pharmacol. Review., 18, 121-9 (1966)
- (65)J. Roquebert. "Monoamine oxydase inhibitors". Bull. Soc. Pharmacol. Bordeaux, 102, 313-32 (1963)
- (66)E. A. Zeller, R. L. Herting y L. D. Good. "New reflexions on monoamine oxydase inhibitors". Ann. N. Y. Acad. Sci., 809, 1157 (1963)
- (67)D. W. Woolley y H. V. Agni. "Amine oxydase inhibitors". Ann. New York. Acad. Sci. 80, 551, 1045 (1959)
- (68)A. Pletscher, K. F. Gey y P. Zeller. "Monoamine oxydase. Hemner, Chemie, Biochemie. Pharmacologie and Klinik". Fortschritte der Arneimittelforschung, Progress in Organic Drug, 2, 414, 590 (1960)
- (69)J. Szmuscoviz y J. C. Creig, J. Med. Pharmacol. Chem., 4, 274 (1961)
- (70)D. Lieberman y J. C. Dewis, Bull. Soc. Chem. France, 1952 (1961)
- (71)Laboratoires Francais de Chimiotherapie, French. M. L. (1961)
- (72)F. Buscarons Ubeda. Discurso de entrada en la Real Academia de Medicina. Barcelona. 1962
- (73)F. Bennington, R. D. Morin y L. C. Clark. The Alabama Journal of Medical Sciancia, 2, 397, 403 (1965)

- (74)F. A. Jenner. Anglo-German Med. Review., 1, 437 (1962)
- (75)P. Zeller, A. Pletscher, K. F. Gey, H. Gulman, B. Hegedüs y O. Straub, Ann. N. Y. Acad. Sci., 80, 555 (1959)
- (76)J. Szmuszkovic y M. E. Geig, J. Med. Pharm. Chem., 4, 259 (1961)
- (77)Laboratoires Francais de Chemotherapie. Patente francesa M71 (1961); C. A., 58, 1315 (1963)
- (78)Roussel-Uclaf. Patente francesa 1363855 (1963); C. A., 61, 14641 (1964)
- (79)Roussel-Uclaf. Patente inglesa 933566 (1963); C. A., 60, 2899 (1964)
- (80)Roussel-Uclaf. Patente francesa 83504 (1964); C. A., 62, 529 (1965)
- (81)R. C. Elderfield y J. R. Wood, J. Org. Chem., 27, 2463 (1962)
- (82)M. M. Teotino y G. Maffii. Patente USA 3005827 (1960); C. A., 56, 3460 (1962)
- (83)J. Szmuszkovic. Patente USA 3180875 (1965); C. A., 63, 14818 (1965)
- (84)T. Nogrady y L. Morris, J. Med. Chem., 9, 438 (1966)
- (85)F. Fugikawa, T. Seno, M. Sasaki, M. Naito y S. Tsukuna, C. A., 65, 20086 (1966)
- (86)Merck y Co., Inc Patente holandesa 6512436 (1966); C. A., 65, 8878 (1965)
- (87)A. L. Mudzhayan, G. L. Popayan y L. S. Galstyan, Arm. Khim. Zh., 19, 538 (1966); C. A., 66, 6140 (1967); Idem, 22, 707 (1969); Idem, 72, 11189 f (1970)
- (88)R. R. Safrazbekyan y R. S. Sukasyan, Farmakol i Toksikol., 27, 213 (1964); C. A., 61, 12506 b (1965)
- (89)Z. V. Esayan, A. G. Terzyan y G. T. Tatevosyan, Arm. Khim. Zh., 22, 830 (1969); C. A., 72, 21657 w (1970)
- (90)R. R. Safrazbekyan y R. S. Sukasyan, Biol. Zh. Arm., 22, 43 (1969); C. A., 73, 450 d (1970); Idem. 73, 318 (1970); Idem. 74, 83388 (1971)

- (91) T. Nogrady y L. Morris (Loyola Coll., Montreal, Can.) J. Med. Chem., 9(3), 438-9 (1966) Eng.
- (92) D. Liebermann y col., Bull. Soc. Chim. France, 1430 (1954)
- (93) C. Alberty, Gazz. Chim. Ital., 69, 568 (1939); 87, 781, 772, 762, 751, 736, 729, 720 (1961)
- (94) R. A. Robinson (G. D. Searle & Co.) Patente USA 2947758 (1960); C. A., 55, 3615 (1961)
- (95) D. J. Drain y H. R. Williams (T. J. Smith & Nephew Ltd.) Patente inglesa 980249 (1965); C. A., 62, 12917 a (1965) y Patente inglesa 913593 (1962); C. A., 58, 13917 a (1963)
- (96) R. H. Wiley, J. Med. Chem., 6, 1367 (1962)
- (97) A. Alemany, M. Bernabé, C. Elorriaga, E. Fernández Alvarez, M. Lora-Tamayo y O. Nieto, Bull. Soc. Chim. France, 2486 (1966)
- (98) A. Alemany, M. Bernabé, E. Fernández Alvarez, M. Lora-Tamayo y O. Nieto, Bull. Soc. Chim. France, 780 (1967)
- (99) E. Fernández Alvarez, M. Bernabé y O. Nieto (Patronato "Juan de la Cierva") Patente española 324608 (1966); Patente española 324609 (1966)
- (100) M. Bernabé. Tesis Doctoral. Universidad de Madrid (1965)
- (101) O. Nieto. Tesis Doctoral. Universidad de Madrid (1965)
- (102) A. Monge. Tesis Doctoral. Universidad de Madrid (1968)
- (103) I. Cruz Pastor. Tesis Doctoral. Universidad de Madrid (1972)
- (104) M. Bernabé, E. Fernández Alvarez, M. Lora-Tamayo y O. Nieto, Bull. Soc. Chim. France 1882 (1971)
- (105) A. Alemany, M. Bernabé, E. Fernández Alvarez, M. Lora-Tamayo y O. Nieto, Anal. Quim., 66, 681 (1970)
- (106) H. H. Fox, J. T. Gibas y A. Motchane, J. Org. Chem., 21, 349 (1956)
- (107) H. H. Fox y J. T. Gibas, J. Org. Chem., 20, 60 (1955)
- (108) T. S. Gadner, E. Wenis y J. Lee, J. Med. Pharm. Chem., 3, 133 (1960)

- (109)J. Szmuszkiewicz, M. E. Greig, J. Med. Pharm. Chem., 4, 259
(1961)
- (110)E. Anderson, D. Kaminsky, B. Dubnick, S. R. Klutchko, W. A. Cetenko, J. Gylys y J. A. Hart, J. Med. Pharm. Chem., 5, 221
(1962)
- (111)R. K. Brown y R. A. Garrison, J. Am. Chem. Soc., 77, 3841
(1955)
- (112)W. E. Noland y R. D. Rieke, J. Org. Chem., 27, 2250 (1962)
- (113)Mijame y Kotake, Ber., 55, 3859 (1922); Ber., 63, 2237 (1930)
Ber., 55, 3870 (1922)
- (114)S. Kasperek y R. A. Heacock, Can. J. Chem., 44 (23), 2805-11
(1966)
- (115)F. Millich y E. I. Becker, J. Org. Chem., 23, 1097 (1958)
- (116)E. Wenkert, J. H. Udelhofen, N. K. Bhattacharyya, J. Am.
Chem. Soc., 81, 3768 (1959)
- (117)H. Manner y E. Moser, Z. Physiol. Chem., 161, 135 (1926)
- (118)A. José Namis, E. Cortes, O. Collera y F. Walls, Bol. Inst.
Quim. Univ. Nac. Auton. Mex., 18, 64-77 (1966) Span
- (119)Asher Kalir y Stephen Szara, J. Med. Chem., 9(5), 793-4 (1966)
- (120)J. A. Ballantine, C. B. Barrett, R. J. S. Beer, B. G. Boggia-
no, S. Eardley, B. E. Jennings y A. Robinson, J. Chem. Soc.,
2227 (1957)
- (121)M. Litt, Polytechnic of Brooklyn (1953)
- (122)Jean-Yves Lallemand y Tibor Bernath, Bull. Soc. Chim. France,
11, 4091 (1970)
- (123)E. Werle, in Hope Seyler Thierfelder Handbuch der physiolo-
gischen und pathologisch-chemischen Analyse, Vol. VI/A, 10th.,
Springer, Berlin, 1964, p. 653
- (124)N. H. Creasy, Biochem. J., 64, 178 (1956)
- (125)G. C. Cotzias y V. P. Dole, J. Biol. Chem., 190, 665 (1951)
- (126)G. C. Cotzias y J. J. Greenough, Arch. Biochem. Biophys.,
75, 15 (1958)

- (127)T. L. Sourkes, E. Townsend y G. N. Hansen, Can. J. Biochem. Physiol., 33, 725 (1955)
- (128)A. L. Green y Th. M. Haughton, Biochem. J., 78, 172 (1961)
- (129)H. Weissbach, T. E. Smith, J. W. Daly, B. Witkop y S. Udenfriend, J. Biol. Chem., 235, 1160 (1960)
- (130)H. Soep, Pure. Appl. Chem., 3, 481 (1961)
- (131)H. Soep, "Proceedings of the Second International Symposium on Enzymes in Clinical Chemistry". Ghent (Belgica). Butterworths (London), 2, 481 (1962)
- (132)E. A. Zeller, Helv. Chim. Acta, 23, 1502 (1940)
- (133)B. M. Braganca, J. H. Quastel y R. Schucher, Arch. Biochem. Biophys., 52, 18 (1954)
- (134)E. J. Conway y A. Byrne, Biochem. J., 27, 419 (1933)
- (135)A. L. Green y Th. M. Haughton. Biochem. J., 76, 44 (1950)
- (136)A. L. Green, Biochem. J., 84, 217. (1962)
- (137)H. Blaschko, D. Richter y H. Schlossmann, Biochem. J., 31, 2187 (1937)
- (138)H. I. Kohn, Biochem. J., 31, 1963 (1937)
- (139)V. Zeller, G. Ramachander y E. A. Zeller, J. Med. Chem., 8, 440 (1956)
- (140)R. A. Deitrich y V. G. Erwin, Analytical Biochemistry, 30, 395-402 (1962)
- (141)C. Giordano, J. Bloom y J. P. Merril, Experientia, 16, 346 (1960)
- (142)P. O. Ganrot y E. Rosengren, Med. exptl., 6, 315 (1962)
- (143)N. W. Umbreit, R. H. Burris y J. F. Stander, Manometric Techniques, Burgess, Pub. Co., Minneapolis, 64, 66, 46, 47 y 1-17 (1959)